VINGT-NEUVIÈME ANNÉE 1936 N° 2.

BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES
DE L'OUEST AFRICAIN ET DE MADAGASCAR

SÉANCE DU 12 FÉVRIER 1936

PRÉSIDENCE DE M. E. ROUBAUD, PRÉSIDENT

NÉCROLOGIE

DÉCÈS DE M. G. VILLAIN

Nous sommes informés du décès de G. VILLAIN, Médecin Inspecteur du Service de l'Hygiène à Tunis, Membre titulaire de notre Société.

CORRESPONDANCE

M. le Professeur B. NOCHT, de Hambourg, exprime à la Société ses vifs remerciements pour sa nomination au titre de Membre d'Honneur.

Sir UPENDRANATH BRAHMACHARI, MM. H. MELENEY, O. NIESCHULZ et J. G. THOMSON, élus Membres correspondants étrangers, adressent leurs remerciements à la Société.

PRÉSENTATIONS

M. Roubaud. — J'ai l'honneur de présenter à la Société un très intéressant ouvrage qui vient de paraître dans les Monographies de l'Institut Pasteur (Masson et Cie) : Le Venin des Araignées, par J. Vellard.

M. Vellard a été pendant plusieurs années attaché à l'Institut de Butantan et il s'y est occupé spécialement des animaux venimeux, plus particulièrement d'un groupe dont les représentants sont nombreux et divers dans l'Amérique du Sud et y manifestent une action pathogène réelle, les Araignées.

M. Vellard a groupé dans cette Monographie toute la documentation qu'il a pu réunir sur l'Aranéisme non seulement en Amérique du Sud, mais dans le Monde, aussi son ouvrage intéressera-t-il de nombreux lecteurs, tant en Europe que dans les régions chaudes. Dans une première Partie il envisage l'appareil venimeux, le venin et les toxines diverses connues chez les araignées. Dans une seconde Partie, il traite des araignées dangereuses de l'Amérique du Sud. Enfin, une troisième et dernière Partie est consacrée au traitement des morsures d'araignées, à la sérothérapie spécifique et à la vaccination.

L'ouvrage est illustré de nombreuses et belles photographies.

M. Marchoux. — Je dépose sur le bureau de la Société, au nom de M. Mollaret, une petite brochure intitulée « Traitement de la fièvre jaune ».

Il convient de signaler que l'auteur, sous ce titre modestement réduit, ne s'est pas contenté de rappeler les divers modes de traitement appliqués au typhus amaril, mais qu'il a tracé toute l'histoire et la physionomie de la maladie, tant au point de vue étiologique qu'au point de vue de la pathologie.

Après avoir fait une place aux traitements symptomatiques et en avoir fait ressortir les côtés avantageux à retenir, il en vient à la prophylaxie qui représente, sans conteste, la partie qu'il s'est appliqué à exposer avec le plus d'enthousiasme.

La recherche d'un procédé d'atténuation du virus amaril a fait l'objet de nombreux travaux. Ceux d'Hindle, de Pettit et Stefanopoulo ont permis la protection du singe et de l'homme avant la découverte de Max Theiler. A partir du moment où l'on sut adapter le poison de la fièvre jaune au cerveau de la souris, on posséda

un moyen de vaccination pratique. Sawyer, Kitchen et Lloyd furent les premiers à l'appliquer à l'homme, en lui adjoignant du sérum de convalescent pour éviter tout retour offensif du virus. C'est encore la méthode appliquée par Findlay en Angleterre. Pettit et Stephanopoulo ont substitué au sérum de convalescent, celui d'un équidé préparé avec du foie de singe. Si ce procédé entraîne l'apparition de quelques accidents sériques, il apportait, jusqu'à ces temps derniers, une garantie contre les réactions du neurotropisme qu'on voyait se produire parfois après l'injection de cerveau de souris, frais ou desséché, proposée par Sellards et Laigret.

La culture du virus amaril réalisée par Wray Lloyd dans des fragments du tissu embryonnaire de la souris fournit, sans aucun doute, une garantie contre les infections susceptibles de se transmettre à l'homme bien qu'elles restent plus ou moins inapparentes dans le cerveau murin.

Telle qu'elle se présente, cette plaquette est appelée à rendre de grands services à tous les médecins qui pratiquent dans les pays à fièvre jaune. Ecrite avec un évident souci d'impartialité, elle met au point une question d'actualité qui intéresse bien des gens et en passionne quelques-uns. Elle fait grand honneur à l'auteur.

COMMUNICATIONS

ENQUÊTE FAITE DANS UN BATAILLON DE TIRAILLEURS SÉNÉGALAIS EN VUE DE DÉCELER, PAR LES ÉPREUVES SÉROLOGIQUES, LES ATTEINTES ANTÉRIEURES DE FIÈVRE JAUNE

Par R. DURAND et E. BONNEAU

Dans un Bataillon de Tirailleurs originaires d'A. O. F. et accomplissant leur service militaire en Tunisie, nous avons effectué, au hasard, des prélèvements de sang pour rechercher la fréquence des infections amariliques antérieures parmi les noirs de ce contingent.

On sait que des enquêtes de large envergure ont été pratiquées sur place, dans les diverses Colonies de l'Ouest Africain, par Durieux (1), par Stéfanopoulo (2), par Gourvil (3), etc.... Elles ont montré que la fièvre jaune existe partout en A. O. F. Les résultats donnent dans certaines localités 48 o/o de cas positifs (Durieux).

Notre enquête a porté sur des hommes de 20 à 35 ans. Le nombre actuel des prélèvements pratiqués par nous est de 31.

Les résultats des épreuves sont exposés dans le tableau ci-dessous.

Colonies	Nombre de sujets examinés	Positifs	Négatifs
Dahomey	3	1	2
Soudan	7	4	3
Guinée Française	9	5	4
Côte d'Ivoire	8	0	8
Haute Volta	4	1	3
Totaux	31	11	20

Les épreuves ont été faites à l'Institut Pasteur de Tunis par la méthode intracérébrale de Theiler à laquelle Laigret a apporté une modification consistant à titrer le virus avant son emploi pour la séro-réaction. Au lieu d'opérer ce titrage, comme il le faisait tout d'abord, sur des broyages de cerveaux en glycérine, Laigret, à la suite d'une simplification de sa technique, se sert d'un cerveau

congelé qui est divisé en deux parties sensiblement égales, l'une servant au titrage préalable, l'autre à la réaction d'épreuve.

On règle les dilutions de telle manière que, pour une première série de souris, les sérums doivent neutraliser 10 doses mortelles et, pour une deuxième série, 100 doses mortelles. Le volume de sérum intervenant dans la protection d'une souris étant égal à 1/64 de centicube, il en résulte qu'un centimètre cube de sérum protecteur renferme de 640 (protection faible) à 6.400 (protection forte) unités neutralisantes.

Cette épreuve est sévère. Appliquée aux sérums de nos Tirailleurs, elle a décelé parmi eux une proportion de résultats positifs supérieurs à 30 o/o.

Il est évident que l'absence de résultats positifs parmi les 8 sérums des tirailleurs de la Côte d'Ivoire ne peut être due qu'au nombre insuffisant de ces prélèvements. Nos recherches seront d'ailleurs prochainement complétées sur ce point.

Dans l'ensemble, les résultats que notre enquête nous a permis déjà de réunir confirment la grande fréquence de l'infection amarilique chez les noirs africains.

Institut Pasteur de Tunis.

Bibliographie

(1) Durieux. — *Annales I. Pasteur Paris*, XLIX, p. 736.
(2) Stéfanopoulo. — *Bull. Acad. médecine*, 1933, CIX, p. 26-34.
(3) Gourvil. — *Bull. Soc. pathol. exot*, 1935, n° 1, p. 31.

PNEUMOCOCCIE SURAIGUE, COMPLICATION ÉLECTIVE D'UNE FIÈVRE TYPHO-EXANTHÉMATIQUE

Par C. RAGIOT et P. DELBOVE

A plusieurs reprises (1), nous avons signalé que les fièvres du groupe Typho-exanthématique observées en Cochinchine se compliquaient électivement d'atteinte pneumococcique pouvant parfois faire errer le diagnostic.

(1) Ch. Ragiot, P. Delbove et Tran-van-Tu, Typhus endémique probable de Cochinchine à Tan-An. Relations avec l'épidémie de pneumococcies de l'Ouest Cochinchinois. *Bull. Soc. Méd. Chirurg.*, avril 1934.

Ch. Ragiot et P. Delbove, Typhus endémique bénin en Cochinchine. *Bull. Soc. Path. Exotique*, 14 novembre 1934.

Ch. Ragiot et P. Delbove, Typhus endémique de Cochinchine. Ninth Congress. *F. E. A. T. M.*, Nanking, 1934.

L'observation que nous présentons paraît confirmer de façon particulièrement nette nos constatations antérieures.

H-THI-D., 19 ans, sans profession, demeurant à Gia-Ray (Bienhoà), entrée à l'Hôpital le 20 mars 1935, décédée le 26 mars. Son frère serait mort quelques jours auparavant à l'Hôpital de Phan-Thiet; l'oncle entré à l'Hôpital en même temps qu'elle est décédé le 21 mars de méningite à pneumocoques.

D'après la famille, cette jeune fille sans antécédents autres que des accès de fièvre (Gia-Ray étant une région très palustre), était bien portante dans la journée du 18 mars, perdait l'appétit dans la journée du 19, et le même soir se plaignait de vives douleurs céphalalgiques localisées à l'hémicrâne droit, de larmoiement et de démangeaisons à l'œil droit.

Le lendemain matin 20 mars, elle est délirante et agitée avec forte fièvre et tuméfaction marquée à l'œil droit.

A l'entrée à l'Hôpital, délire, agitation, pas de raideur de la nuque ni de signe de Kernig.

Œil droit : forte tuméfaction avec rougeur des deux paupières, chemosis conjonctival, cornée saine, mouvements oculaires conservés, un peu douloureux. Pas d'exophtalmie.

La langue est saburrale ; l'abdomen souple. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord inférieur des fosses côtes, la limite supérieure étant normale. La rate, grosse, déborde de quatre travers de doigt.

Il n'y a aucun signe pulmonaire.

Le dermographisme est prolongé ; au dos la raie rouge apparaît en 10", devient rouge vif en 40", pâlit en 1', disparaît en 1'30" ; à la fesse la raie rouge dure plus de 3'.

Les urines sont légèrement albumineuses.

Recherche des hématozoaires négative.

Hémoculture en milieux aéro et anaérobie négative.

Ponction lombaire : liquide clair, hypertendu, 33 éléments par millimètre cube. Albumine, 0,15. Culture négative.

Une réaction de Weil-Félix pratiquée dès le jour de l'entrée se montre franchement positive au taux de dilution de 1/100, partielle jusqu'à 1/500 avec la souche de *Proteus* X_{19} Metz.

Le 21 mars, la malade est moins agitée et peut répondre quelque peu aux questions posées ; elle accuse une rachialgie intense et les myalgies provoquées sont très douloureuses.

Sang sur lame : positif, schizontes de *plasmodium falciparum* (très rares).

Le 22 mars, la prostration réapparaît très accusée ; céphalée frontale pénible ; rachialgie et myalgies provoquées très vives, rougeurs persistantes aux points de pression du corps sur le lit : pointe des omoplates, région coccygienne, fesses.

Nombreuses taches, non auréolées d'une zone blanchâtre, non centrées d'un point, s'effaçant sous la pression du doigt pour réapparaître aussitôt, de couleur rouge vif.

Urine o l. 600 ; traces d'albumine.

Sang sur lame négatif.

Nous donnons ci-dessous le nombre et la topographie des taches relevées, depuis leur apparition jusqu'au décès.

	22-3	23-3	24-3	25-3	26-3
Thorax	3	4	10	10	8
M. supér. droit.	1	3	5	5	5
M. supér. gauche	1	5	6	4	6
Dos	—	3	12	16	13
Cuisse droite	1	3	3	3	7
Cuisse gauche	2	4	5	5	3
Jambe droite	3	4	5	6	6
Jambe gauche	3	5	5	7	7
Abdomen	—	2	—	4	5
Fesse gauche	—	—	1	3	3
Total	14	33	52	63	63

Le 23 mars, la céphalée et la rachialgie sont très vives ; l'insomnie est complète. L'état local de l'œil droit s'améliore, la rougeur et la tuméfaction diminuent.

Urines o l. 900 ; traces d'albumine.

Sang sur lame négatif.

Le 24 mars, céphalée et rachialgie intenses ; yeux brillants ; conjonctives bulbaires très injectées.

Mouvements d'extension du cou et mouvements de latéralité normaux, mais mouvements de flexion limités et douloureux ; pas de signe de Kernig vrai.

Le mouvement de flexion des cuisses sur le bassin et d'extension des genoux détermine une vive douleur aux régions correspondantes, d'où attitude en chien de fusil. Réflexes rotuliens conservés et normaux.

La respiration est rude à l'extrême base droite

Cœur rapide, bruits légèrement assourdis sans signes lésionnels.

Foie et rate en même état qu'à l'entrée, langue toujours sale. Abdomen souple : la paroi abdominale se laisse facilement déprimer.

Urines o l. 800 ; traces d'albumine.

Sang sur lame négatif.

Hémoculture positive en moins de 24 heures : Pneumocoques.

Sur boîte de Boez 76 colonies.

Weil-Félix, positif, mais seulement au taux de dilution du 1/50 avec la souche Metz.

Ponction lombaire : liquide louche contenant plus de 150 éléments par millimètre cube (polynucléaires), et à l'état pur de nombreux diplocoques, gram positif, encapsulés, extra-cellulaires ; culture : pneumocoque.

Le 25 mars, la céphalée et la rachialgie sont de plus en plus vives, l'insomnie est absolue.

La raideur de la nuque s'accentue ; la malade est raide, la recherche du signe de Kernig détermine une vive douleur aux genoux et aux lombes.

Il existe quelques râles sous-crépitants à la base droite et quelques râles ronflants à la base gauche.

Les bruits du cœur sont assourdis, sans signe net de péricardite.

Le foie et la rate n'ont pas changé mais sont devenus douloureux à la palpation.

Le dermographisme a augmenté par rapport au premier examen, la raie rouge apparaît en moins de 10″, devient rouge vif en 35″, pâlit en 3′, disparaît en 4′30″.

Le 26 mars, raideur très marquée de la nuque et du rachis ; pas de

signe de Kernig sous sa forme classique. La malade a déliré toute la nuit et tombe dans le coma dans la matinée du 26 mars.

Les yeux sont brillants, les conjonctives injectées.

Poumon droit : râles sous-crépitants disséminés dans toute l'aire pulmonaire ; pas de souffle. Poumon gauche : râles sous-crépitants à la partie moyenne et à la base.

Cœur assourdi, sans bruits surajoutés.

Hémoculture positive en moins de 24 heures : Pneumocoque.

Sur boîte de Boez colonies innombrables.

Weil-Félix négatif.

Ponction lombaire : liquide purulent.

Leucocytes innombrables, incomptables.

Albumine	3 g. 20
Glucose	0 g. 40
Chlorures	6 g. 45

Examen direct et cultures : Pneumocoque.

Décès le 26 mars à 23 heures.

L'autopsie n'a pu être faite.

Durant toute l'hospitalisation, la température s'est maintenue constamment entre 39°-39°5 le matin et 40°-40°5 le soir, le pouls entre 120 et 130.

Le soir de la mort : température 41°6, pouls 160.

Cette observation nous a paru digne d'être relatée.

Il s'agit selon nous d'une fièvre typho-exanthématique avec Weil-Félix positif, compliquée d'infection pneumococcique suraiguë avec pneumococcémie.

La notion de trois décès survenant en quelques jours dans la même famille, dont deux, dus certainement à une infection pneumococcique avec méningite terminale, fait penser à une contamination ou à une contagion interfamiliale.

Il s'agissait de savoir si cette pneumococcie était primitive ou secondaire.

L'œdème rouge de la paupière droite, régressant spontanément, rapidement, sans suppuration, ressemble fort à une piqûre d'insecte bien que le point d'inoculation n'ait pas été observé.

La brusquerie du début, l'intensité des symptômes nerveux, le dermographisme intense et l'apparition au bout de 3 à 4 jours de l'éruption que nous avions observée chez d'autres malades, joints à une réaction de Weil-Félix nettement positive, nous ont autorisé à poser le diagnostic de Fièvre du groupe Typho-Exanthématique.

Ce syndrome paraissait évoluer normalement, vers une amélioration, quand les signes pulmonaires encore très discrets et l'hémoculture nous révélèrent une infection pneumococcique aiguë évoluant avec une extrême gravité et se terminant par une ménin-

gite suppurée. Cette méningite a évolué selon un mode fréquent chez les races de couleur : stade microbien massif, pauvre en éléments de défense (aspect des bouillons de culture), suivi d'une méningite classique à pneumocoques.

Hôpital Lalung-Bonnaire de Cholon
et Institut Pasteur de Saïgon.

SUR UNE NOUVELLE *RICKETTSIA* DU MOUTON

Par F. LESTOQUARD et A. DONATIEN

On ne connaît encore que deux *Rickettsia* pathogènes pour les animaux domestiques : *Rickettsia ruminantium* Cowdry 1925, agent de la Heart-Water, transmise aux ruminants par la tique *Amblyomma hebræum* et *Rickettsia canis* Donatien et Lestoquard, 1935, vraisemblablement transmise au chien par *Rhipicephalus sanguineus*.

Il semble cependant qu'il existe d'autres espèces de *Rickettsia* capables d'infecter les animaux. Nous exposerons dans cette note divers faits expérimentaux ou d'observation de maladie naturelle qui nous ont permis de mettre en évidence une *Rickettsia* qui nous paraît être une nouvelle espèce pathogène pour le mouton.

I. — Le 21 février 1931, on nous présente le cadavre d'un mouton appartenant à un troupeau des environs d'Alger et dans lequel sévit une forte mortalité. A l'autopsie nous constatons seulement l'existence d'un hydropéricarde et de strongylose pulmonaire. La moelle osseuse d'un os long est inoculée par voie sous-cutanée à un mouton d'expérience n° 700. Du 3 au 8 mars, soit après une incubation de 10 jours, on observe un accès de babésiellose à *Babesiella ovis*. Puis à partir du 9 mars, c'est-à-dire 15 jours après l'inoculation, on observe une réaction thermique en plateau qui dure 17 jours, la température atteignant souvent 41°. Au cours de cet accès thermique, des *Rickettsia* sont rencontrées à l'examen du sang de la circulation périphérique. Elles sont surtout nombreuses le 10 mars. En outre des *Rickettsia* ont encore été rencontrées le 23 avril, c'est-à-dire 28 jours après la fin de la réaction thermique. En outre, le 27 mars, sur des frottis effectués à partir de quelques exemplaires de *Rhipicephalus bursa*, placés sur ce mouton dans un but expérimental et gorgés au cours de la réaction thermique, nous avons pu retrouver des formations analogues aux *Rickettsia* observées dans le sang du mouton. Pour diverses raisons l'étude de ce virus n'a pas pu être poursuivie.

Donc l'inoculation de la moelle osseuse d'un mouton mort d'une affection de nature indéterminée a permis de transmettre à un mouton d'expérience une infection à *Rickettsia* caractérisée par

une forte et durable réaction thermique, par la présence de nombreuses *Rickettsia* dans le sang périphérique et par la persistance de ces germes dans le sang 28 jours au moins après la fin de la réaction.

II. — Le mouton n° 715 est splénectomisé le 19 novembre 1931. Une semaine après, le 26 novembre, on lui inocule par voie veineuse 20 centicubes de sang prélevé sur le mouton n° 734. [Au moment de ce prélèvement le mouton n° 734 présente à l'examen direct une double infection à *Babesiella ovis* et à *Anaplasma ovis* provoquées par la splénectomie pratiquée une semaine auparavant]. Après une incubation de 17 jours, le mouton n° 715 présente une forte réaction thermique d'une durée de 13 jours et avoisinant 41°. Il meurt à ce moment après une chute brusque de la température. A l'examen du sang pratiqué au cours de la réaction, on a constaté l'existence de *Rickettsia* dans la circulation périphérique.

De cette expérience, il résulte donc que l'inoculation de sang d'un mouton splénectomisé à un deuxième mouton splénectomisé a provoqué chez ce dernier une réaction à *Rickettsia* caractérisée par une forte réaction thermique et l'existence de *Rickettsia* dans le sang périphérique et terminée par la mort. Remarquons en outre que le mouton n° 734, en parfait état de santé au moment du prélèvement, était infecté chronique de *Rickettsia*; c'est-à-dire qu'il se trouvait en état de prémunition. De plus, il est vraisemblable que la splénectomie pratiquée une semaine auparavant avait réveillé l'activité des *Rickettsia* dont il était porteur (1).

III. — En 1930 et 1931 nous avons, en diverses occasions, inoculé à des moutons des broyages de tiques : *Rhipicephalus bursa* prélevées à demi-gorgées sur des moutons apparemment sains. A la suite de ces inoculations, nous avons observé parfois, après une incubation de 10 à 12 jours, une réaction thermique qui durait une semaine environ et pendant laquelle nous trouvions d'assez nombreuses *Rickettsia* à l'examen du sang périphérique. Aucun des moutons ainsi inoculés n'est mort.

IV. — En 1931, dans ses « Notes de mission en Turquie », l'un de nous pouvait écrire, au sujet de la possibilité de l'existence de la Heart-Water en Turquie : « En dehors des piroplasmoses et de l'anémie pernicieuse, il existe des cas de mort, assez nombreux en certaines saisons, et qui ne peuvent être expliqués par ces deux affections. Il nous paraît que cette troisième affection doit être identifiée à la Heart-Water ou du moins à une affection très voisine ». Et plus loin : « Au total, s'il ne nous a pas été possible

(1) Nous avons précédemment démontré la persistance de l'infection du chien par *Rickettsia canis* dans des observations publiées dans une note à l'Académie de Médecine (séance du 24 décembre 1935).

d'effectuer le diagnostic expérimental de la Heart-Water en Turquie, de nombreuses raisons militent cependant en faveur de son existence ».

Or, en reprenant l'étude de préparations provenant de moutons observés au cours de cette mission, il nous a été possible de mettre en évidence des *Rickettsia* dans des frottis de rate. Cette constatation confirme donc le bien-fondé de l'opinion citée plus haut et vient compléter les observations effectuées sur des moutons algériens.

Les expériences et les observations précédentes permettent donc d'affirmer qu'il existe chez les moutons d'Algérie et d'Anatolie des infections causées par une *Rickettsia* non encore décrite. Ces constatations ont été effectuées soit à partir d'infections naturelles [moutons n° 700 et n° 715, moutons d'Anatolie], soit à partir de broyage de *Rhipicephalus bursa*.

Dans tous les cas relatés dans cette note, les caractères présentés par les *Rickettsia* ou par les infections qu'elles déterminent étaient les mêmes et nous pensons qu'il s'agit d'une seule espèce.

Cette *Rickettsia* du mouton se rencontre exclusivement dans les cellules monocytaires du sang et nous n'en avons jamais observé dans des cellules endothéliales. Elle se présente constituée par des amas d'éléments cocciformes, en nombre variable de 5 à 30 granulations, régulièrement rondes et uniformément colorées. Les dimensions moyennes de ces amas sont à peu près égales à celles d'une hématie, elles varient de 2 μ à 8 μ.

Après coloration par le Triéosinate de méthylène ou par le Giemsa, ces *Rickettsia* apparaissent teintées en rouge foncé et se différencient très nettement du cytoplasme cellulaire. Elles paraissent formées de chromatine seulement à l'exclusion de tout cytoplasme.

Au moment de la réaction thermique, il est facile de rencontrer dans le sang de nombreuses cellules parasitées. Nous pensons qu'il n'est pas possible d'identifier cette *Rickettsia* à *R. ruminantium* pour diverses raisons : *R. ruminantium* se rencontre très rarement dans le sang tandis qu'il est facile d'y trouver la *Rickettsia* décrite ici ; *R. ruminantium* possède un pouvoir pathogène élevé (40 à 90 o/o de mortalité chez le mouton) tandis que la *Rickettsia* que nous décrivons ne possède qu'un pouvoir pathogène relativement faible et cause peu de mortalité.

Pour ces raisons, nous estimons qu'il convient de la considérer comme une espèce particulière.

En résumé, il existe chez les moutons du bassin méditerranéen une *Rickettsia* pathogène caractérisée par sa fréquence dans les cellules monocytaires du sang de la circulation périphérique, et que

nous proposons de nommer *Rickettsia ovina* pour la distinguer de *R. ruminantium*. La tique *Rhipicephalus bursa* paraît être l'agent transmetteur.

Institut Pasteur d'Algérie.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX OBTENUS CHEZ LE RAT BLANC PAR INJECTIONS DE FILTRATS DE BACILLES DE STEFANSKY

Par M. PELTIER

Markianos, en 1929, était parvenu à transmettre la lèpre murine à des rats blancs par inoculation de filtrats de bacilles de Stéfansky.

Markianos expliquait le résultat de ses expériences par l'existence d'un ultra-virus de la lèpre murine, analogue à l'ultra virus tuberculeux.

Avec Mlle N. Choucroun, nous avons soumis à l'électrophorèse un certain nombre de filtrats d'organes infectés de lèpre murine.

Nos observations ont été comparables à celles faites par Plotz et Mlle N. Choucroun sur des filtrats de produits tuberculeux. Nous avons comme eux trouvé, à diverses reprises, dans les filtrats étudiés, des bacilles acido-résistants typiques.

Nous avions utilisé dans nos expériences des bougies Chamberland neuves L^2 et L^3, chaque essai portait ensuite sur 30 cm^3 de filtrat soumis à un champ de 40 Volts cm. pendant 1 heure 1/2.

Sur 6 filtrats ainsi traités, 4 ont donné un résultat positif à l'anode et nous avons tiré les conclusions suivantes :

« Certains bacilles de Stéfansky passent à travers des bougies Chamberland L^2 et L^3.

« Les bacilles trouvés dans nos filtrats nous paraissent expliquer les lésions produites sur le rat blanc par l'ultra-virus lépreux de Markianos ».

Ce point de vue se trouve confirmé aujourd'hui par les résultats de notre expérimentation sur les rats blancs.

Chacun des filtrats examinés fut inoculé à un certain nombre de rats blancs à raison de 1 cm^3 par rat sous la peau de la région inguinale gauche.

L'évolution de la lèpre murine est lente, mais nos dernières inoculations remontant à une année nous avons considéré les résultats acquis comme définitifs.

Les derniers rats survivants ont été sacrifiés et autopsiés le 17 janvier 1936.

Filtrat I. — Résultat de l'électrophorèse : rares bacilles à l'anode — 5 rats blancs ont été inoculés (1 cm³ sous la peau de la région inguinale droite) le 5 novembre 1934.

1 rat est mort le 25 juillet 1935 présentant un ganglion hypertrophié dans la région inguinale droite, mais dans lequel il n'a été trouvé aucun bacille acido-résistant.

1 rat est mort le 25 septembre 1935. 1 gros ganglion dans l'aine droite avec présence de bacilles acido-résistants assez nombreux. Des bacilles de même nature, mais beaucoup plus rares, ont été trouvés dans les ganglions de l'aine gauche et de la région axillaire droite.

1 rat est mort le 8 novembre 1935 sans lésions apparentes ni bacilles acido-résistants au niveau de l'aine droite.

1 rat est mort le 29 novembre 1935 également sans lésions apparentes ni bacilles acido-résistants.

Le cinquième rat a été sacrifié le 17 janvier 1936. Il ne présentait pas de bacilles acido-résistants au niveau de l'aine droite.

Filtrat II. — Aucun bacille n'a été trouvé après électrophorèse pratiquée le 9 novembre 1934. 8 rats ont été inoculés à la même date.

1 rat est mort le 14 mai 1935 de la maladie du poumon des rats. Aucun bacille acido-résistant n'a été trouvé dans l'aine droite.

3 autres rats sont morts le 17 mai 1935 de dysenterie. Chez aucun d'entre eux on n'a pu mettre en évidence de bacille acido-résistant.

Les 4 rats survivants ont été sacrifiés le 17 janvier 1935. Ils n'avaient aucune lésion et les frottis pratiqués avec les ganglions de l'aine droite n'ont montré de bacille acido-résistant.

Filtrat III. — Ce filtrat s'est montré positif à l'électrophorèse (5 déc. 1934). D'assez nombreux bacilles ont pu être décelés à l'anode, 6 rats ont été inoculés le même jour.

1 rat est mort le 25 avril 1934. On trouve de rares bacilles acido-résistants dans l'aine droite.

1 rat meurt le 9 mai 1934 sans lésions apparentes ni bacilles acido-résistants.

1 rat meurt le 25 mai avec de rares bacilles acido-résistants dans l'aine droite.

1 rat meurt le 25 septembre 1934. On trouve de nombreux bacilles acido-résistants dans les ganglions hypertrophiés des deux aines et sur des frottis de foie et de rate.

1 rat nettement malade avec lépromes de l'aine droite est sacrifié le 10 octobre. Nombreux bacilles sur frottis de foie et de rate.

1 rat meurt le 10 novembre 1935 avec de gros ganglions dans les 2 aines dans lesquels on trouve de nombreux bacilles acido-résistants.

Filtrat IV. — A l'électrophorèse de rares bacilles acido-résistants sont décelés à l'anode. Le 17 décembre 1934 on inocule 6 rats blancs. 1 rat est mort le 1er avril 1935, 1 autre rat le 19 septembre et un troisième le 26 septembre 1935. Sur aucun d'entre eux on n'a noté de lésion ni trouvé de bacilles acido-résistants.

Les 3 rats survivants ont été sacrifiés le 17 janvier 1936. Ils étaient indemnes de toute lésion et ne présentaient aucun bacille acido-résistant au point d'inoculation.

Filtrat V. — Quelques bacilles ont pu être mis en évidence au pôle positif après électrophorèse, 3 rats blancs ont été inoculés le 2 janvier 1935.

1 rat est mort le 9 novembre 1935 ne présentant ni lésion ni bacille acido-résistant dans l'aine droite.

Les deux autres rats ont été sacrifiés le 17 janvier 1935. Ils étaient indemnes. Les frottis pratiqués n'ont donné aucun bacille acido-résistant.

Filtrat VI. — L'électrophorèse donna un résultat négatif. 3 rats blancs furent inoculés le 2 janvier 1933.

Ils sont morts respectivement le 8 mai 1935, le 16 août 1935 et le 7 novembre 1935 sans lésion apparente et sans bacille acido-résistant au point d'inoculation.

Les résultats obtenus justifient les remarques suivantes :

1° Aucun des rats inoculés avec les filtrats dans lesquels il n'avait pas été trouvé de bacilles à l'électrophorèss (Filtrats 2 et 6) n'a présenté le moindre signe d'évolution de la lèpre murine.

2° C'est seulement avec des filtrats positifs à l'électrophorèse que les inoculations ont été suivies de l'apparition de lésions lépreuses.

3° La fréquence et la rapidité de l'évolution des lésions observées ont été proportionnelles au nombre de bacilles trouvés dans les filtrats. Les rats injectés avec le filtrat III qui contenait le plus de bacilles à l'électrophorèse ont présenté les lésions les plus précoces et les plus graves.

4° Parmi les 20 rats injectés avec des filtrats positifs 6 d'entre eux seulement ont présenté des lésions lépreuses ou des bacilles acido résistants dans les ganglions. Cela s'explique aisément si l'on songe que, même après concentration à l'anode de 30 cm^3 de filtrat, le nombre des bacilles observés n'est jamais considérable; le chiffre en est même parfois si faible qu'il faut un examen soigneux et prolongé avant d'en voir. Or, chacun de nos rats n'a reçu que 1 cm^3 seulement de filtrat. Il est donc logique de penser que parfois même avec les filtrats positifs à l'électrophorèse aucun bacille puisse n'avoir été injecté.

5° Les manifestations de lèpre murine ont toujours été précédées de la constatation au niveau de la région inoculée ou dans le ganglion inguinal correspondant de la présence de bacilles acido-résistants.

6° En définitive nous sommes amenés à conclure que la lèpre ne se développe chez les rats inoculés avec des produits filtrés sous bougies L^2 et L^3 qu'en raison de la présence dans le liquide injecté de Bacilles de Stéfansky décelables sous la forme où nous les connaissons.

Laboratoire de M. le Professeur Marchoux.

Y A-T-IL QUELQUE AVANTAGE A ADMINISTRER EN PLUSIEURS FOIS LE VACCIN CONTRE LA PESTE BOVINE?

Par H. JACOTOT

Il est un grand nombre de vaccins que l'on administre en plusieurs fois, deux d'ordinaire, trois quelquefois, à une, deux ou trois semaines d'intervalle.

Certains d'entre eux ne sauraient être donnés en une seule fois ; formés de germes vivants diversement atténués ou constitués par des extraits toxiques, ils détermineraient des troubles spécifiques graves ou incommoderaient les sujets vaccinés.

Les autres — cultures ou émulsions avirulentes faiblement toxiques ou dépourvues de toxicité — pourraient être injectés en une seule fois sans inconvénient sérieux — vaccin anticholérique, vaccin antipesteux chez l'homme ; vaccin antirabique formolé chez les animaux — on préfère les injecter en plusieurs fois parce qu'on a constaté qu'il y avait là un moyen d'en obtenir des effets plus marqués.

Nous nous sommes proposé de rechercher s'il y aurait quelque avantage à injecter le vaccin antipestique en plusieurs temps ; les expériences que nous allons rapporter et dans lesquelles nous avons mis en œuvre des émulsions vaccinales d'activités connues ont eu pour objet d'établir si le fait d'administrer le vaccin en deux fois à 3 semaines d'intervalle était susceptible d'influer, d'une part, sur l'intensité de l'immunité et, d'autre part, sur sa durée.

Influence du nombre d'injections sur l'intensité de la résistance engendrée par le vaccin.

Dans cette première série d'essais le vaccin a été employé à une dose légèrement inférieure à la dose liminaire et les animaux vaccinés ont été éprouvés trois semaines après la vaccination, avant que l'immunité ne se fût affaiblie ; l'inoculation d'épreuve était faite avec 2 cm³ de sang virulent, uniformément.

a) On fait usage d'une émulsion mixte (ganglions rate, et poumon au toluène) préparée plusieurs mois avant et qui ne donne plus qu'une résistance partielle à la dose de 20 cm³.

Trois veaux reçoivent d'abord 5 cm³ de vaccin chacun ; trois semaines plus tard on leur injecte à nouveau 20 cm³ de vaccin ; en même temps on en injecte, en une fois, 25 cm³ à 3 veaux témoins.

Les injections sont faites de telle manière que la résorption soit terminée chez tous les animaux au moment de l'inoculation virulente.

Cette inoculation est pratiquée trois semaines plus tard. L'expérience et ses résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

N°s des animaux	Protocole	Suites de l'inoculation virulente d'épreuve
1.276	Vaccinés en deux temps	Rien
1.277		Rien
1.278		Réaction thermique modérée
1.297	Vaccinés en un temps	Réaction thermique très modérée
1.298		Réaction thermique moyenne
1.299		Réaction thermique assez forte

Il y a donc eu un certain avantage pour les animaux vaccinés en deux temps.

b) On fait usage d'une émulsion spléno-ganglionnaire au toluène qui donne sûrement une résistance complète à la dose de 5 cm³.

Trois veaux reçoivent d'abord 1 cm³ de vaccin chacun, puis, trois semaines plus tard 2 cm³ encore ; à ce moment trois veaux témoins reçoivent 3 cm³ en une fois.

Trois semaines après on procède aux inoculations virulentes.

N°s des animaux	Protocole	Suites de l'inoculation virulente d'épreuve
3.252	Vaccinés en deux temps	Réaction thermique retardée et modérée
3.253		Rien
3.254		Rien
3.255	Vaccinés en un temps	Réaction thermique très forte. Diarrhée fugace
3.256		Réaction thermique très forte
3.257		Rien

Il y a eu ici encore avantage pour les animaux vaccinés en deux temps.

c) On fait usage d'une émulsion splénique au toluène qui vaccine parfaitement à la dose de 3 cm³.

Trois veaux reçoivent d'abord 0 cm³ 5 de vaccin chacun et, 3 semaines plus tard, 2 cm³. A ce moment trois veaux témoins reçoivent 2 cm³ 5 en une fois.

On éprouve 3 semaines plus tard.

N°s des animaux	Protocole	Suites de l'inoculation virulente d'épreuve
1.279	Vaccinés en deux temps	Rien
1.280		Rien
1.281		Rien
1.300	Vaccinés en un temps	Rien
1.301		Rien
1.302		Réaction thermique modérée

On note cette fois encore un léger avantage en faveur des animaux vaccinés en deux temps.

d) On fait usage d'une émulsion ganglionnaire au toluène dont l'activité est prononcée à la dose de 6 cm³.

Trois veaux reçoivent d'abord 1 cm³ 5 de vaccin, puis trois semaines plus tard, 3 cm³ 5 encore ; à ce moment trois veaux témoins reçoivent 5 cm³ de vaccin en une seule fois.

Trois semaines après on effectue l'épreuve.

N°s des animaux	Protocole	Suites de l'inoculation virulente d'épreuve
3.290	Vaccinés en deux temps	Réaction thermique d'intensité moyenne
3.291		Réaction thermique forte. Catarrhe intestinal
3.292		Réaction thermique d'intensité moyenne
3.293	Vaccinés en un temps	Réaction thermique assez forte
3.294		Rien
3.295		Rien

Dans cette expérience il y a donc eu avantage pour les animaux vaccinés en un temps.

En résumé 12 veaux ont reçu en deux fois, à trois semaines d'intervalle, certaines quantités de vaccin ; 12 autres veaux ont reçu en une seule fois les mêmes quantités de vaccin ; dans le premier groupe 7 sujets n'ont manifesté aucun trouble à la suite de l'inoculation d'épreuve, 4 ont réagi par une fièvre modérée, 1 par une fièvre forte ; dans le deuxième groupe 5 animaux sont restés indemnes, 3 ont réagi par une fièvre modérée et 4 par une fièvre forte.

Il faut remarquer que les sujets du premier groupe avaient reçu une partie du vaccin 6 semaines avant l'inoculation d'épreuve, circonstance défavorisante en elle-même puisque, d'une manière générale, chez les animaux vaccinés avec une quantité de vaccin voisine de la dose liminaire l'affaiblissement de l'immunité est déjà appréciable six semaines après la vaccination. On peut donc conclure que, dans l'ensemble, la résistance des sujets est plus forte lorsqu'ils ont reçu le vaccin en deux fois à 3 semaines d'intervalle.

Influence du nombre d'injections sur la durée de l'immunité engendrée par le vaccin.

Dans cette deuxième série d'essais les animaux — sujets et témoins — ont reçu une quantité de vaccin supérieure à la dose liminaire ; l'épreuve a été effectuée alors que l'immunité avait partiellement disparu chez les animaux vaccinés en une fois.

a) On fait usage d'une émulsion splénique au toluène qui protège entièrement à la dose de 2 cm³ 5.

Six veaux reçoivent d'abord 1 cm³ 5 de vaccin et 3 semaines plus tard 6 cm³ 5 encore ; à ce moment 9 témoins reçoivent en une seule fois 8 cm³ de vaccin ; tous ces animaux ont donc reçu en tout 3 doses liminaires de vaccin.

Un mois après on éprouve deux témoins par inoculation virulente ; ils ne présentent aucun trouble.

Deux mois plus tard on éprouve encore deux autres témoins ; ils présentent l'un et l'autre de la fièvre et de la diarrhée pendant quelques jours.

Immédiatement, soit 4 mois après la dernière vaccination, on inocule simultanément 2 animaux de chaque groupe.

N°s des animaux	Protocole	Suites de l'inoculation virulente d'épreuve
1.282	Vaccinés en deux temps	Réaction thermique d'intensité moyenne
1.283		Réaction thermique modérée
1.292	Vaccinés en un temps	Réaction thermique très modérée
1.293		Réaction thermique forte

Un mois plus tard, enfin, on inocule les derniers animaux, 4 du premier groupe et 3 du deuxième.

N°s des animaux	Protocole	Suites de l'inoculation virulente d'épreuve
1.284	Vaccinés en deux temps	Rien
1.285		Rien
1.286		Réaction thermique forte
1.287		Réaction thermique forte
1.294	Vaccinés en un temps	Rien
1.295		Réaction thermique modérée
1.296		Réaction thermique forte

Dans cette expérience, par conséquent, les sujets vaccinés en deux temps se sont comportés comme les témoins.

b) On fait usage d'une émulsion ganglionnaire qui protège entièrement à la dose de 2 cm³ 5.

5 veaux reçoivent d'abord 1 cm³ de vaccin puis, 3 semaines après, 4 cm³ encore.

A ce moment 10 veaux témoins reçoivent, en une seule fois, 5 cm³ de vaccin.

Tous ces animaux ont donc reçu chacun 2 doses liminaires de vaccin.

Trois semaines après la dernière vaccination on éprouve deux témoins ; ils ne présentent aucun trouble.

Trois semaines plus tard on éprouve un autre témoin ; il fait une courte fièvre, présente des ulcérations buccales, a de la diarrhée. Immédiatement, soit 10 semaines après la dernière vaccination, on inocule tous les autres animaux, 5 sujets et 7 témoins.

N°s des animaux	Protocole	Suites de l'inoculation virulente d'épreuve
3.258	Vaccinés en deux temps	Réaction thermique d'intensité moyenne
3.259		Réaction thermique modérée. Diarrhée pendant 4 jours
3.260		Réaction thermique forte et brève
3.261		Réaction thermique modérée
3.262		Réaction thermique d'intensité moyenne
3.266	Vaccinés en un temps	Réaction thermique modérée
3.267		Indication thermique de 3 jours
3.268		Réaction thermique modérée
32 69		Réaction thermique courte
3.270		Réaction thermique courte mais forte
3.271		Réaction thermique modérée
3.272		Réaction thermique d'intensité moyenne avec catarrhe

Ici non plus on n'a pas noté de différence importante dans la manière dont les animaux des deux groupes se sont comportés après l'inoculation virulente.

En résumé, dans cette deuxième partie des expériences, parmi les 11 animaux qui avaient été vaccinés en deux temps, 2 n'ont présenté aucun trouble à la suite de l'inoculation virulente, 4 ont fait une réaction thermique modérée, 5 une réaction thermique plus forte. Et parmi les 12 animaux qui avaient été vaccinés en un temps, 2 n'ont présenté aucun trouble, 7 ont réagi par une fièvre modérée, 3 par une fièvre forte.

L'immunité ne persiste donc pas davantage chez les animaux vaccinés en deux temps que chez les animaux vaccinés en un temps.

Conclusion

Etant entendu que dans chacune des expériences rapportées les sujets vaccinés en deux temps ont reçu une quantité totale de vaccin exactement égale à la quantité de vaccin administrée en une fois aux témoins, nous pouvons conclure ainsi :

1° Il n'apparaît pas que l'immunité soit plus durable après la vaccination en deux temps qu'après la vaccination en un temps.

2° Chez les animaux vaccinés en deux temps, dans les semaines qui suivent la vaccination, l'immunité est plus forte que chez les animaux vaccinés en un temps.

Y a-t-il là une raison pour recommander, d'une manière générale,

la vaccination en deux temps; nous ne le pensons pas car le bénéfice, en réalité faible, à retirer de la double intervention, ne compenserait pas l'inconvénient qu'il y aurait à procéder ainsi dans la pratique des vaccinations du bétail.

Mais dans certains cas particuliers — sujets de haute valeur; nécessité d'obtenir une très forte résistance de la part de l'animal vacciné au cours d'un déplacement ou d'un transit — il pourrait être recommandable de vacciner en deux temps.

Institut Pasteur de Nhatrang (Indochine).

SUR LE MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE CHEZ LES TRICHOMONAS ET LES ENTAMIBES

Par A. ALEXEIEFF

I. Comme je l'ai établi depuis plusieurs années chez *Trichomonas augusta*, l'axostyle est bourré de glycogène et on ne trouve pas cette substance de réserve en dehors de l'axostyle.

On sait que l'axostyle remplit plusieurs fonctions. Premièrement il faut voir dans cet organite une sorte de squelette interne qui détermine la forme extérieure assez constante des Trichomonades. Grâce à ses propriétés contractiles, l'axostyle semble jouer un rôle dans le mouvement du Flagellé; pendant le changement de direction il s'incurve activement.

Enfin l'axostyle représente l'endroit où s'emmagasinerait le glycogène. Il est probable que partout où cet organite a une structure tubulaire (Trichomonades et Trichonymphides) il sert de réservoir à glycogène.

Maintenant nous avons à nous occuper des deux questions suivantes : 1) quel est le mode de formation du glycogène; 2) à quel moment est utilisée cette réserve.

On sait que dans l'axostyle de *Trichomonas augusta* se trouvent des grains sidérophiles dits grains endoaxostylaires. Peut-être représentent-ils les plastes producteurs de glycogène (glycoplastes)? S'il en était ainsi le glycogène devrait manquer dans l'axostyle dépourvu de grains endoaxostylaires, ainsi par exemple chez *T. batrachorum*. Or, dans cette dernière espèce j'ai obtenu la réaction positive avec la liqueur de Lugol — l'axostyle se colore en rouge brun acajou.

Ainsi nous en sommes réduits à une des deux interprétations suivantes : ou bien c'est le corps parabasal qui produit le glycogène (telle est l'origine du glycogène chez les *Bodo* comme je l'ai

montré depuis longtemps) et le repousse au fur et à mesure de sa production dans l'axostyle, ou bien il s'agit ici d'une fonction inhérente à l'axostyle lui-même — les parois de cet organite laissent diffuser certaines substances aux dépens desquelles sera formé le glycogène.

Nous devons noter ici le détail suivant : dans certains individus la coloration rouge (il s'agit des préparations colorées par le carmin de Best) est surtout prononcée dans la partie antérieure de l'axostyle suivant son bord ventral — on voit là une sorte de bandelette rouge carminé ; il est évident que là le dépôt de glycogène est particulièrement dense. Cette bandelette se trouve à l'endroit qui correspond à l'emplacement des grains frontaux ; cependant ceux-ci manquent précisément dans l'espèce étudiée (*T. augusta*).

Assez rarement — ordinairement dans les individus de petite taille — on voit des boules de glycogène éparses dans le cytoplasme ; le glycogène semble manquer ou bien est clairsemé dans l'axostyle ; il est probable qu'il s'agit là d'un artifice de préparation (défaut de fixation).

Quant à la question du rôle de la réserve glycogénique, mes observations y apportent une solution très nette : le glycogène est utilisé pendant la division du Flagellé. En effet, dans les préparations colorées suivant la méthode de Best, on constate que pendant la résorption de l'axostyle (on sait que celle-ci commence par le bout céphalique) le glycogène fond et quand l'axostyle a disparu on ne trouve nulle trace de glycogène dans le corps du Flagellé en division. Pendant ce processus on ne note pas de fragmentation de glycogène — le bout de l'axostyle qui n'est pas encore résorbé est rempli de glycogène.

Ainsi nous sommes en présence d'un fait nouveau assez important au point de vue de la cytophysiologie : pendant la phase de trophozoïte la réserve glycogénique reste intacte ; elle ne sera utilisée qu'à l'époque de la division (1) — pendant ces quelques heures où le Flagellé se divise — sans cesser de se déplacer.

La résorption de l'axostyle — fait qui paraissait assez bizarre (car tous les autres organites se dédoublent et ne sont point résorbés) — s'explique à la lumière de ces observations. On conçoit aisément que la dépense énergétique est considérablement accrue pendant la division du Flagellé, car à ce moment plusieurs processus ont lieu qui tous ont besoin d'une source d'énergie : la mitose du noyau, la reconstitution des structures fibrillaires (nouveaux

(1) A ce propos rappelons-nous les rapports qui existent entre les rayons mitogénétiques de Gourwitch et le processus de glycolyse : quand ce dernier est intense (ainsi par exemple dans les tumeurs malignes), le rayonnement est également intense.

flagelles, nouvelle côte, etc.) chez les deux individus-fils ; de plus, comme nous l'avons déjà rappelé, le *Trichomonas* pendant la division ne cesse de se mouvoir. C'est le glycogène qui doit subvenir à toutes ces dépenses d'énergie.

A notre connaissance c'est le premier fait qui montre qu'il existe des rapports particuliers entre le métabolisme du trophozoïte et celui du Protiste à l'état de division.

II. Il y a quelques années j'ai montré que les trophozoïtes d'*Entamœba histolytica* présentent du glycogène à l'état diffus ; ainsi cette substance de réserve ne se forme pas *de novo* au moment de l'enkystement — elle ne fait que se condenser dans la vacuole dite glycogénique. Dans les préparations colorées au carmin de Best le cytoplasme des trophozoïtes est vivement coloré, le glycogène précipité par le fixateur se présente sous forme de granules très fins.

Tout au contraire chez les trophozoïtes d'*Entamœba coli* on ne trouve pas de glycogène. C'est là un bon trait différentiel pour distinguer ces deux espèces d'Amibes, — on n'a qu'à ajouter à la préparation une goutte de solution de Lugol. Cependant quelquefois on constate la présence de glycogène dans les trophozoïtes d'*Ent. coli* ; c'est que dans ces cas ils se nourrissent de bactéries dites iodophiles (qui se colorent en violet intense avec l'iode). Aux dépens de l'amidon *Ent. coli* fabrique du glycogène et le dépose dans son cytoplasme pour quelque temps (probablement assez court). On sait que pareille transformation a été décrite par Deschiens (1923-24) pour les *Giardia* — l'amidon absorbé est transformé en érythrodextrine et ensuite en glycogène. Là encore le dépôt de glycogène dans les trophozoïtes est facultatif, le plus souvent cette substance manque totalement.

Tachkent, Clinique des maladies tropicales.

PREMIER CAS DE COCCIDIOSE HUMAINE A *ISOSPORA BELLI* WENYON 1923 SIGNALÉ AU TONKIN

Par H. GALLIARD

La coccidiose ou du moins la présence d'oocystes de coccidies chez l'homme a été assez rarement signalée en Indochine. Noc le premier, dans une communication à la Société de Pathologie exotique, à propos d'un cas observé à Dakar, signale qu'en 1916 il trouva des oocystes dans les selles d'un Européen. Noc estima qu'il s'agissait d'un faux parasitisme dû à l'ingestion de foie de lapin.

En 1923, R. Pons observa à Saïgon deux cas certains de cocci-

diose à *Isospora belli* et il put suivre l'évolution complète des oocystes. Il s'agissait de deux Européens, l'un militaire n'ayant jamais quitté la France, Vannes, avant son entrée en service. Il présenta des troubles digestifs assez marqués et émit des kystes pendant 30 jours. Dans l'autre observation une Européenne, en résidence à Saïgon mais ayant fait plusieurs séjours coloniaux en Afrique et en Guyane, fut examinée à la suite de troubles digestifs ayant débuté à Colombo. La durée totale de l'élimination des oocystes fut de 16 jours.

Un troisième cas de coccidiose à Saïgon est observé en 1925 par Pons et Montel chez une Européenne (durée d'élimination des kystes : 7 jours).

La même année, Dufossé et Pons rapportent un quatrième cas à Saïgon mais originaire de Nhatrang (Annam), chez un Européen également, ayant 21 ans de séjour aux colonies. A ce propos, Dufossé et Pons notent que les quatre cas de coccidiose intestinale observés à Saïgon se rapportent tous à des Européens, bien que le nombre des examens faits pour eux à l'Institut Pasteur de cette ville soit deux fois moins élevé que pour les indigènes.

En 1926 André Léger signale que, deux ans auparavant en 1924, il avait observé un cas de coccidiose à *Isospora belli* à l'hôpital de Hué chez un Annamite de 12 ans.

A Soc-Trang, en Cochinchine, P. Bourgin (1934) dans une liste de parasites intestinaux mentionne : Coccidies, 2 cas ; mais sans préciser davantage.

Dans le cas qu'il nous a été donné d'observer à Hanoï à l'hôpital indigène du Protectorat, grâce à l'amabilité de notre collègue de l'Ecole de Médecine de l'Indochine, le docteur Polidori, il s'agissait d'un enfant de 2 ans, entré à l'hôpital le 25 novembre 1935 pour diarrhée. Quelque temps auparavant sa mère l'avait amené à la consultation où on lui avait administré de la santonine ; il avait expulsé ensuite des ascaris.

Au moment de son admission il était dans un état marqué de maigreur et de cachexie. L'examen de ses selles fut pratiqué et nous avons constaté les deux premiers jours après son entrée à l'hôpital, avec des œufs d'ascaris, des oocystes de coccidies. Ces oocystes, très peu nombreux, présentaient exactement la forme et les dimensions de ceux d'*Isospora belli*. Dans quelques spécimens l'oocyste s'était déjà divisé en deux sporoblastes.

Le lendemain les selles étaient complètement liquides, aqueuses ; il fut impossible de trouver ni œufs d'ascaris, ni oocystes. Le 4e jour on trouva des œufs d'ascaris, mais pas d'oocystes. Le malade mourut le 5e jour. A l'autopsie nous avons examiné, par places, tous les segments de l'intestin. Ni par raclage de la muqueuse, ni dans

les coupes, non plus que dans le contenu intestinal, nous n'avons trouvé des parasites intracellulaires en voie d'évolution, ni des oocystes (1).

Nous ne discuterons naturellement pas la question de savoir si la coccidiose a pu déterminer chez notre malade les troubles digestifs observés. Cette question ne se pose même pas étant données la faiblesse de l'infestation et les circonstances dans lesquelles le malade est entré à l'hôpital.

Mais, par contre, l'aspect morphologique des oocystes permet d'éliminer l'hypothèse d'une pseudo-infestation d'origine alimentaire. Evidemment l'élimination des oocystes n'a été constatée que pendant deux jours, mais le malade n'est entré à l'hôpital que cinq jours avant sa mort et rien ne prouve que cette élimination ne durait pas depuis très longtemps déjà.

Ce qui est curieux, c'est de constater la rareté des cas signalés malgré les très nombreuses recherches qui sont pratiquées journellement dans tous les centres hospitaliers d'Indochine. André Léger, en particulier, n'en a vu qu'un cas sur plus de 12.000 examens, et Noc, un seul cas également sur plusieurs milliers d'examens.

Bibliographie

Bourgin (P.). — Fonctionnement du laboratoire de Soc-Trang en 1934. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1935, XIII, p. 142.

Dufossé et Pons (R.). — Quatrième cas de coccidiose intestinale observé à Saïgon et originaire de Nhatrang (Annam). *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, XII, 1925, p. 530.

Léger (A.). — Un cas de coccidiose intestinale humaine à *Isospora belli* à Huê (Annam). *Bull Soc. Path. exot.*, XIX, 1926, p. 95.

Noc (F.). — Nouveau cas de coccidiose intestinale humaine à *Isospora*. *Bull Soc. Path. exot.*, XIII, 1920, p. 785.

Pons (R.). — Coccidiose intestinale humaine à *Isospora belli*, Considérations générales. *Bull. Soc. Path. exot.*, XVIII, 1925, p. 570.

Pons (R.) et Montel (G.). — Troisième cas de coccidiose intestinale observée à Saïgon. *Bull. Soc. Méd. Chir. Indochine*, XII, 1925, p. 527.

Hôpital Indigène du Protectorat du Tonkin
et Laboratoire de Parasitologie de l'Ecole de Médecine (Hanoï).

(1) Notons également l'absence totale d'ascaris dans tout le tube digestif malgré la présence d'œufs dans les selles.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE SÉROLOGIQUE DU PALUDISME

(Deuxième note).

Technique de la M. A. Floculation.

Par G. VILLAIN et R. DUPOUX

Dans une note précédente, nous avons donné le mode de préparation de la Mélanine artificielle (M. A.). Par cette deuxième note, nous allons décrire succinctement la technique d'emploi du réactif en insistant sur tous les détails pratiques nécessaires à la sécurité de la réaction.

Nous allons passer en revue successivement le matériel employé, les précautions à prendre, le dispositif à réaliser dans la réaction et la notation des résultats obtenus.

I. — Matériel

Le matériel nécessaire comprend :

un flacon bien bouché, conservé au frais et à l'obscurité de M. A. (solution mère) ;

une solution de NH^4Cl à 4,5 o/oo ajustée à $pH = 7,0/7,2$ (pour dilution de l'antigène) ;

une solution NH^4Cl à 9 o/oo ; $pH = 7,0/7,2$ (pour dilutions, réaction, sérum et, éventuellement, pour dilution antigène) ;

une solution NH^4Cl à 4,5 o/oo ; $pH = 6,0/6,2$ (pour dilution témoin sérum) ;

une solution NH^4Cl à 9 o/oo ; $pH = 6,0/6,2$ (pour témoin sérum éventuellement) ;

des tubes à hémolyse avec porte-tubes, pipettes de Levaditi, etc. de 1 à 2 cm^3 graduées en 1/10 et 1/100 cm^3 ;

le sérum suspect (non opalescent, ni chargé d'hémoglobine), ne datant pas de plus de 4 jours, conservé à l'obscurité et au frais, au contact de son caillot.

II. — Précautions a prendre

1° Propreté absolue et siccité de la verrerie ;

2° si possible une pipette affectée à chaque réactif et à chaque sérum ; sinon lavages avec les plus grands soins entre les changements de réactifs ;

3° le sérum sera ajouté en dernier lieu dans les tubes ;

4° dès versement du sérum, homogénéiser rapidement et complètement le contenu de chaque tube par rotations répétées du poignet. Pour le tube n° 1 (dilution sérique) pratiquer, en outre, au moyen de la pipette plusieurs aspirations et refoulements successifs ;

5° dans la différenciation par chauffage : utiliser un bain-marie à 55° pendant exactement 30 minutes. Le thermomètre sera plongé dans un tube à hémolyse renfermant de l'eau et baignant lui-même avec les autres tubes de réaction ;

6° dans ce cas, également, l'adjonction dans la série des tubes de sérum chauffé précèdera celle du sérum frais.

III. — Dispositif de la réaction

D'abord préparer les dilutions au 1/5e d'antigène. Se servir de petits flacons dans lesquels on versera, pour 10 sérums par exemple :

Solution mère M. A.	3 cm³
Eau NH^4Cl 4,5 o/oo, $pH = 7,0/7,2$ . . .	12 cm³

On préparerait de même, en cas de surfloculance, une dilution au 1/5e de M. A. en eau NH^4Cl à 9 o/oo au même *p*H.

Ces dilutions ne seront jamais conservées pour usage ultérieur.

Voici maintenant la marche à suivre :

Tableau I (Technique habituelle).

Réactifs à ajouter (en cm³) dans l'ordre de lecture ci-après : de haut en bas ; de droite à gauche.	Dilution sérum 1	Réaction 2	Témoins	
			Sérum 3	Antigène 4
Eau NH^4Cl à 9 o/oo $pH = 7,0/7,2$ . .	0,9	—	—	—
Eau NH^4Cl à 4 5 o oo $pH = 6,0/6,2$. .	—	—	1,0	—
M. A. au 1/5e en eau NH^4Cl à 4,5 o/oo $pH = 7,0/7,2$.	—	1,0	—	1,0
Sérum non dilué	0,1	—	—	—
Sérum au 1/10e en eau NH^4Cl 9 o/oo, $pH = 7,0/7,2$		0,2	0,2	
	pour chacun des sérums			pour chaque série facultatif.

Bien agiter chacun des tubes, puis repos à la température du laboratoire (non inférieure à 22°).
1re lecture (facultative) au bout d'une heure.
Lecture définitive et notation des résultats à la troisième heure.

S'il y a surfloculance dans le tube (3) recommencer comme suit :

TABLEAU II. — *Surfloculance du sérum.*

Réactifs	Réactions 2	Témoin 3
Eau NH^4Cl à 9 o/oo, $pH = 6,0/6,2$	—	1,0
M. A. au 1/5e en eau NH^4Cl à 9 o/oo, $pH =$ 7,0 7,2.	1,0	—
Sérum au 1/10e en eau NH^4Cl à 9 o/oo $pH =$ 7,0/7 2.	0,2	0,2
Mêmes lecture et notation que ci dessus.		

S'il y a des raisons d'écarter de *fausses réactions positives* (typhus exanthématique), commencer par inactiver à 55° pendant 1/2 heure une partie du sérum, puis continuer comme ci-après :

TABLEAU III. — *Technique au sérum chauffé.*

Réactifs	Dilutions		Réaction		Témoins-sérum	
	1 A	1 B	2 A	2 B	3 A	3 B
Eau NH^4Cl 9 o/oo $pH = 7,0/7.2$.	0,9	0,9	—	—	—	—
Eau NH^4Cl 4,5 o/oo $pH = 6,0/6,2$.	—	—	—	—	1,0	1,0
M. A. dilué à 1/5e NH^4Cl à 4,5 o/oo, $pH = 7.0/7.2$	—	—	1,0	1,0	—	—
Sérum non dilué chauffé. . . .	0,1	—	—	—	—	—
Sérum non dilué frais . . .	—	0,1	—	—	—	—
Sérum dilué 1/10e, chauffé, en eau NH^4Cl à 4,5 o/oo, $pH =$ 7,0/7,2	—	—	0,2	—	0,2	—
Sérum 1/10e dilué comme ci-dessus, frais	—	—	—	0,2	—	0,2
Mêmes lecture et notation que précédemment.						

IV. — LECTURE, INTERPRÉTATION ET NOTATION DES RÉSULTATS

Lecture comme il a été dit :

au bout d'une heure (facultatif) ;

au bout de trois heures (lecture définitive), à la température du laboratoire qui ne doit pas s'abaisser au-dessous de 22°.

Pour lire : examiner par transparence les tubes devant une forte lumière blanche (fenêtre, ampoule « opale »).

Catégoriser comme suit les apparences observées (*au bout de trois heures*) :

Culot épais, brun-noirâtre, déjà tassé ; liquide surnageant entièrement clarifié ou tenant encore en suspension de gros grumeaux lourds. Réaction fortement positive (+++).

Culot partiellement constitué ; nombreux flocons très nets plus ou moins volumineux, en majorité suspendus dans le liquide. Réaction moyennement positive (++).

Début de sédimentation plus ou moins appréciable (tache ou cercle brunâtre au fond du tube) ; liquide rempli de petits flocons très distincts parfaitement visibles *à l'œil nu*, donnant l'aspect de « neige » sur un fond noir. Réaction faiblement positive (+).

Pas de dépôt ni flocons distinguables à l'œil nu ; trouble granuleux seulement visible à *la loupe*. Réaction douteuse (±).

Aucun trouble, aucune granulation ; transparence identique à celle du témoin antigène. Réaction négative (o).

Remarque. — Une opalescence intermédiaire entre la limpidité (o) et le trouble granuleux (±) sera notée ($\pm$), ceci peut être utile pour apprécier une légère surfloculance dans le témoin-sérum.

Dans une note prochaine, nous donnerons les résultats que nous avons obtenus sur un certain nombre de sérums tant paludéens que non paludéens (1).

Service de l'hygiène publique, Tunis.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE SÉROLOGIQUE DU PALUDISME

(Troisième note).

Résultats obtenus dans la pratique de la M. A. Floculation et conclusions.

Par G. VILLAIN et R. DUPOUX

Nous nous bornerons à rapporter ici le résultat obtenu avec notre technique sur 393 sérums.

Depuis (1er juillet 1935), d'autres sérums sont étudiés dont les résultats seront publiés ultérieurement.

Ces 393 sérums se répartissent dans les catégories suivantes :

(1) Dans notre première note nous avons omis d'indiquer l'importance attachée par HENRY, dès le début de ses travaux, au rôle du chauffage dans la mélano-floculation. Voici ce qu'il écrit dès 1928 : « Pour pratiquer la ferro-floculation, on emploie le sérum *très clair, frais, non chauffé* » et plus loin : « Le chauffage atténue beaucoup l'activité des sérums. Pratiquer les réactions au sérum non chauffé. En outre, faire en même temps la réaction au sérum chauffé en limitant le chauffage à 56° exactement pendant 5 minutes » (Etude sérologique de l'infection palustre. *Paris Médical*, 23 juin 1928).

Première catégorie : Paludéens certains n'ayant subi aucun traitement ou sur lesquels aucun renseignement de cure n'a pu être recueilli (88 sérums).

Deuxième catégorie : Paludéens certains, traités régulièrement ou irrégulièrement, depuis moins de trois mois (92 sérums).

Troisième catégorie : Syphilitiques à B.-W., Hecht et Kahn positifs (41 sérums).

Quatrième catégorie : Sujets à B.-W., Hecht et Kahn négatifs (45 sérums).

Cinquième catégorie : Malades atteints ou convalescents de typhus exanthématique, à Weill-Felix positif (23 sérums).

Sixième catégorie : Malades atteints ou convalescents de fièvre typhoïde avec séro-agglutination Eberth positive (7 sérums).

Septième catégorie : Kala-azar avec Leishmanias présentes dans la pulpe splénique (3 sérums).

Huitième catégorie : Etats pathologiques divers (28 sérums) et états palustres seulement soupçonnés (13 sérums).

Neuvième catégorie : Sujets certainement normaux (13 sérums).

Dixième catégorie : Sujets pris au hasard dans une localité impaludée avant la réapparition de l'épidémie (40 sérums).

Le détail de chacune de ces catégories, avec l'observation très succincte pour chaque sujet, a été résumé sous forme de tableaux. Nous nous contenterons d'indiquer simplement dans cette note les particularités dignes d'être retenues.

Première catégorie

Ici le diagnostic clinique était évident. Sur 88 sujets non traités, 81 avaient été examinés en vue de la recherche des hématozoaires au moment de la ponction veineuse : 4 seulement étaient indemnes de parasites. Les résultats sérologiques furent les suivants :

Réaction de Henry : positifs = 81,8 o/o ; négatifs = 5,7 o/o ; douteux = 12,5 o/o.

Réaction de M. A. : positifs = 93,1 o/o ; négatifs = 1,2 o/o ; douteux = 5,7 o/o.

L'examen du tableau relatif à cette catégorie nous fait noter :

a) la très forte positivité des deux réactions ;

b) leur positivité très amoindrie parfois nulle chez les paludéens en accès fébrile. Toutefois, la M. A. apparaît, à cette occasion, un peu plus sensible que la mélanine choroïdienne.

Deuxième catégorie

Diagnostic aussi évident que dans la catégorie précédente, mais malades traités pour la plupart, d'ailleurs, irrégulièrement ou

insuffisamment. Ce début de cure avait, néanmoins, suffi à faire disparaître les hématozoaires chez bon nombre d'entre eux. Voici les réponses sérologiques :

Réaction de Henry : positifs = 72,8 o/o ; négatifs = 13,2 o/o ; douteux = 11,9 o/o.
Réaction M. A. : positifs = 70,6 o/o ; négatifs = 17,4 o/o ; douteux = 11,9 o/o.

L'examen du tableau montre :

a) la diminution appréciable et même l'annulation du taux de positivité pour les deux réactions chez des paludéens traités, dès que la dose médicamenteuse atteint un certain seuil d'action ;

b) la persistance d'une forte positivité chez les malades insuffisamment traités ;

c) une supériorité évidente du test sérologique sur la recherche des plasmodies dans le sang, pour la confirmation d'un état de paludisme résiduel actif chez les traités.

Troisième catégorie

Chez les sujets de cette catégorie (B.-W., Hecht et Kahn positifs ; examens pratiqués à l'Institut Pasteur de Tunis) les méthodes de floculation palustre ont donné comme résultats :

Réaction de Henry : positifs = 7,8 o/o ; négatifs = 81,8 o/o ; douteux = 10,3 o/o.
Réaction M. A. : positifs = 7,8 o/o ; négatifs = 87,1 o/o ; douteux = 5,1 o/o.

A l'examen du tableau, on remarque :

a) le taux élevé de négativité des deux réactions ainsi que leur bonne concordance ;

b) sur 6 réactions positives nettes, soit simultanément, soit unilatéralement, nous avons pu vérifier par la suite que 2 sérums appartenaient à des sujets réellement paludéens, mais nous n'avons pu obtenir aucun renseignement sur les 4 autres.

Quatrième catégorie

Comprenait des malades hospitalisés ou clients des dispensaires antivénériens, mais à B.-W., Kahn et Hecht négatifs.

Résultats des floculations palustres :

Réaction de Henry : positifs = 13,7 o/o ; négatifs = 70,4 o/o ; douteux = 15,9 o/o.
Réaction M. A. : positifs = 6,8 o/o ; négatifs = 84,1 o/o ; douteux = 9.1 o/o.

L'examen du tableau montre :

a) une légère diminution du taux global de négativité avec augmentation parallèle des cas douteux ; il semble qu'ici le bénéfice de la spécificité revienne à la M. A. ;

b) parmi les réactions positives, une seule a pu être contrôlée par la suite : il s'agissait effectivement d'un paludéen.

Cinquième catégorie

Malades atteints de typhus exanthématique confirmé par le Weill-Félix, mais provenant tous de régions à endémie palustre. Les résultats furent les suivants :

Réaction de Henry : positifs = 43,5 o/o ; négatifs = 26,1 o/o ; douteux = 30,4 o/o.
Réaction M. A. : positifs = 30,4 o/o ; négatifs = 39,2 o/o ; douteux = 30,4 o/o.

L'examen du tableau montre :

a) une proportion assez élevée de réactions positives (surtout avec la mélanine de Henry) avec les sérums frais ;

b) la négativation complète (sauf 3 cas douteux) des réactions Henry et M. A. avec les sérums chauffés.

Sixième catégorie

Malades atteints de fièvre typhoïde, confirmée par séro-agglutination, et habitant des régions impaludées.

Les résultats des mélano-floculations, identiques pour les deux méthodes, ont été les suivants :

Positifs = 85,7 o/o ; négatifs = 14,3 o/o ; douteux = o.

L'examen du tableau montre :

a) le taux élevé de positivité avec les sérums frais ;

b) l'annulation de cette positivité (sauf pour un seul cas) avec les sérums chauffés.

Septième catégorie

Malades atteints de kala-azar avec présence de leishmanias dans la pulpe splénique. En outre, absence d'hématozoaires dans le sang périphérique. Réactions de Napier et de Chopra fortement positives. Les résultats ont été identiques pour les mélano-floculations de Henry et M. A. Positivité de 100 o/o avec précipitation massive et accélérée.

Huitième catégorie

Comprenait 41 sérums de détenus de la prison civile de Tunis, atteints d'affections très diverses, en général peu graves. Sur ces 41 sérums, 13 pouvaient se rapporter à des états palustres plus ou moins nets. Voici les résultats :

Premier groupe : affections diverses non paludéennes :

Réaction de Henry : positifs = 0 ; négatifs = 92,9 o/o ; douteux = 7,1 o/o.
Réaction M. A. : positifs = 0 ; négatifs = 100 o/o ; douteux = 0.

Deuxième groupe : affections d'origine palustre possible (?) :

Réaction de Henry : positifs = 92,3 o/o ; négatifs = 7,7 o/o ; douteux = 0.
Réaction M. A. : positifs = 61,5 o/o ; négatifs = 23,1 o/o ; douteux = 15,4 o/o.

L'examen du tableau montre :

a) le taux très élevé de la négativité pour les sérums du premier groupe avec parallélisme à peu près complet des deux mélano-floculations ;

b) le phénomène inverse pour les sérums du deuxième groupe : taux de positivité très fort avec la mélanine de Henry, nettement moins élevé avec la M. A.

Neuvième catégorie

Comprenait des sérums prélevés uniquement chez des sujets français, jeunes soldats ou marins récemment incorporés et certainement indemnes de toute tare pathologique de paludisme en particulier. A noter, toutefois, que 7 d'entre eux venaient d'être vaccinés au T. A. B. et que, parmi ces mêmes sujets, un présentait de la staphylococcie cutanée en cours de traitement par le vaccin spécifique. Résultats des mélano-floculations :

Réaction de Henry : positifs = 0 ; négatifs = 76,9 o/o ; douteux = 23,1 o/o.
Réaction M. A. : positifs = 0 ; négatifs = 84,6 o/o ; douteux = 15,4 o/o.

L'examen du tableau montre que, sauf un, tous les cas douteux concernaient des soldats vaccinés.

Dixième catégorie

Comprenait la recherche d'un index sérologique complémentaire des index habituels plasmodique et splénique, dans une collectivité. Nous avons opéré dans les conditions suivantes :

1° en prélevant *au hasard* un certain nombre de sérums;
2° en vérifiant, *par la suite*, l'état de santé des sujets (hématozoaires, rate, antécédents palustres, etc.).

Le lieu choisi était une région notoirement impaludée, mais assez bien contrôlée par les infirmiers quinisateurs. A l'époque de notre essai (début juin 1935) l'épidémie n'avait pas encore reparu Voici les résultats des mélano-floculations :

Réaction de Henry : positifs = 40 o/o ; négatifs = 20 o/o ; douteux = 40 o/o.
Réaction M. A. : positifs = 45 o/o ; négatifs = 35 o/o ; douteux = 20 o/o.

L'examen du tableau montre :

a) la bonne concordance des deux méthodes en ce qui concerne la positivité globale ;

b) que cette dernière est relativement élevée par rapport au nombre des splénomégalies et du parasitisme sanguin, bien que ceux-ci n'aient pu être exactement chiffrés par suite du manque de quelques renseignements.

Conclusions

Les essais qui viennent d'être rapportés témoignent que la réaction à la mélanine artificielle est douée d'une évidente *spécificité*, du moins dans le sens élargi qu'il convient d'attribuer à ce mot. Nous entendons par là qu'elle discrimine, entre divers sérums, ceux qui sont paludéens. Mais, nous devons ajouter aussitôt qu'elle se montre également positive (dans les limites de notre expérience) au cours d'affections n'ayant rien à voir avec le paludisme : kala-azar, typhus exanthématique, fièvre typhoïde. Elle a même donné lieu à ébauche de floculation, très faible et douteuse, il est vrai, avec quelques sérums normaux et syphilitiques. Nous ferons, toutefois, remarquer que :

a) En ce qui concerne les normaux (jeunes recrues venant de France) les seuls sérums ayant présenté des traces de floculations appartenaient à des sujets en cours de vaccination, contre les bacilles typhiques et paratyphiques ou le staphylocoque. Il semble donc que, accidentellement et toujours faiblement, les diverses mélanines soient susceptibles de réagir avec le sérum d'individus venant d'être soumis à une *vaccination quelconque*. Le fait n'a rien de surprenant : il traduit une modification passagère des humeurs et, en tous cas, ne saurait gêner le diagnostic.

b) En ce qui concerne les sérums des indigènes, normaux apparemment ou syphilitiques, une certaine incertitude se manifeste. En Tunisie, en effet, le paludisme est si répandu qu'on ne saurait affir-

mer l'absence de cette affection, à l'état larvé ou « inapparent » chez des individus n'en présentant ni les symptômes mineurs, ni les antécédents. Dans ces conditions, il devient difficile de conclure à la signification précise des floculations ou ébauches de floculations observées.

A la question spécificité est liée la question sensibilité, l'une et l'autre ne marchant pas toujours de pair et même, parfois, se contredisant. La M. A. réaction, de spécificité relative reconnue *est-elle sensible et jusqu'à quel point?*

L'examen des observations, consignées dans les tableaux, conduit aux réponses suivantes :

a) Dans les sérums certainement paludéens *non traités*, la M. A. est *plus sensible* que la réaction de Henry en eau salée : 93,1 o/o de positivité contre 81,8 o/o. Elle fournit, également, moins de résultats douteux (5,7 o/o contre 12,5 o/o).

b) Chez les paludéens *traités*, elle se montre du même ordre de sensibilité que la mélanine de bœuf (très légèrement inférieure : 70,6 o/o contre 72,8 o/o).

c) Dans le diagnostic d'états pathologiques, dont certains fort vagues soupçonnés paludéens (2e groupe de la 8e catégorie), la M. A. s'est révélée *nettement inférieure* à la réaction de Henry (92,3 o/o de positivité à celle-ci contre 61,5 o/o à celle-là).

d) Cependant, la M. A. a fait preuve d'une *sensibilité légèrement supérieure* (45 o/o de positivité contre 40 o/o) dans l'établissement de l'index sérologique d'une collectivité impaludée (1).

Cette question de spécificité tendrait à nous entraîner sur le chemin des importantes discussions théoriques, relatives au déterminisme des mélano-floculations en général. Nous développerons nos idées personnelles ailleurs et nous nous bornerons ici à exposer le seul côté pratique de la question.

Nous croyons donc pouvoir conclure : Les deux méthodes de floculations aux mélanines artificielles et naturelles paraissent à peu près s'équivaloir. Leur spécificité et leur sensibilité générales sont du même ordre de grandeur. Rien n'empêche donc de substituer à la réaction de Henry plus compliquée, celle à la M. A., du moins *pour le travail* courant dans le bled. Dans les laboratoires outillés on aura, par contre, avantage à jumeler les réactions, ainsi qu'il est de règle, par exemple, en sérologie de la syphilis.

Service de l'hygiène publique. Tunis.

(1) Ne pas confondre l'index sérologique dont nous parlons avec un terme identique (I. S.) employé par Trensz pour la mesure photométrique de sa réaction.

RECHERCHE DE LA LEISHMANIOSE VISCÉRALE CHEZ LES CHIENS DE FOURRIÈRE D'ATHÈNES

Par P. LÉPINE et Mlle F. BILFINGER

Nos recherches ont eu pour but, d'une part, de rechercher la proportion des chiens actuellement infectés de leishmaniose viscérale canine parmi les chiens de fourrière de l'agglomération d'Athènes-le Pirée, et d'autre part, de comparer à ce propos quelques-uns des procédés mis à notre disposition par le laboratoire pour ce diagnostic.

Technique.

Les prélèvements avaient lieu à la fourrière d'Athènes, au moment des séances d'abattage des chiens non réclamés. Immédiatement après la mort de l'animal (sacrifié par injection intrapleurale d'éther) on prélevait, dans une boîte de Petri stérile un morceau de foie, un morceau de rate et un morceau de plastron sterno-costal, détaché à la cisaille, comprenant les insertions sternales de trois ou quatre côtes. Le matériel rapporté aussitôt à l'Institut Pasteur servait à la recherche des leishmanies sur frottis ; 228 examens ont été ainsi pratiqués, à raison de deux séances par semaine, du 3 mai 1933 au 13 juillet 1933.

Dans une deuxième série de recherches, il a été ajouté aux prélèvements pratiqués, l'ensemencement du sang, ou de la pulpe splénique, sur milieu N. N. N., ainsi que la récolte aseptique de sang en vue de la recherche des réactions sérologiques ; 270 chiens ont été ainsi examinés entre le 5 février 1934 et le 12 novembre 1934, ce qui porte à 498 le nombre total des examens.

Nous résumerons ci-dessous les résultats obtenus au cours de ces deux séries de recherches.

Recherches des leishmanies à l'examen direct.

Cette recherche a été pratiquée dans tous les 498 cas de nos deux séries, simultanément sur les frottis de moelle (épiphyse sterno-costale), de rate et de foie. Cette recherche a été positive 55 fois, soit dans 11 o/o des cas. La présence des leishmanies a été constatée 12 fois seulement dans les trois organes à la fois, 34 fois dans deux d'entre eux et 9 fois dans un seul, rate ou moelle. Par ordre de fréquence, la moelle osseuse s'est montrée 50 fois positive, la

rate 42 fois, le foie 21 fois. C'est dire que des organes examinés c'est la moelle osseuse costale qui a le plus de chances de se montrer positive, puis la rate, beaucoup plus rarement le foie ; lorsqu'un seul des organes s'est montré positif cela a été six fois la moelle osseuse, trois fois la rate, jamais le foie.

Sur cette fréquence relative de la constatation des leishmanies dans les différents organes, nos observations rejoignent donc et confirment celles de Giraud et Cabassu (1), dont nous avons en partie suivi la technique.

Recherche des leishmanies par la culture du sang et des organes.

Cette recherche a été pratiquée 222 fois (en éliminant quelques cas où il y a eu contamination des tubes ensemencés) avec 17 résultats positifs, soit 7,65 o/o. Cette recherche se montre donc inférieure à la recherche par l'examen direct. Mais, nous devons noter que deux fois la culture fut positive alors que l'examen des frottis n'avait montré la présence d'aucune leishmanie (dans l'un de ces deux cas les réactions sérologiques étaient en outre négatives).

La culture combinée à l'examen direct nous permet donc de porter à 57, soit 11,4 o/o du total (498 examens) et 12,2 o/o des 222 cas où les deux examens ont été pratiqués, le nombre des chiens porteurs de leishmanies effectivement constatées à l'examen microscopique.

Recherches sérologiques.

Les réactions sérologiques que nous avons recherchées ont été : la réaction d'opacification au formol ; la réaction de Takata-Ara ; la réaction au formol-néostibosane ; la réaction de déviation du complément.

1) La réaction d'opacification au formol, c'est-à-dire l'opacification complète du sérum gélifié survenant en moins de six heures après addition de 1 goutte de formol à 1 cm^3 de sérum a une valeur diagnostique évidente. Recherchée sur 200 examens elle s'est montrée 19 fois positive franche : soit 17 fois en accord avec les constatations microscopiques, et 2 fois sans constatation concomitante de leishmanie dans les tissus ou en culture ; elle s'est, en outre, montrée 11 fois positive douteuse (opacification en plus de six heures), soit 3 fois en accord avec les constatations microscopiques et 9 fois sans raison apparente. Quant à la simple gélifica-

(1) Giraud et Cabassu, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1933, t. 50, p. 539.

tion du sérum (réaction de Gaté et de Papacostas) elle s'est montrée sans valeur diagnostique.

2) Nous avons recherché la réaction de floculation de Takata-Ara à la suite d'un article de Huguenot et Sohier (1) signalant la présence d'une réaction fortement positive avec le sérum de deux malades atteints de kala-azar.

Nous avons suivi la technique de ces auteurs, d'après Jezler (2).

La réaction de Takata-Ara a été trouvée positive à un degré variable dans 63 cas sur 270 examens. C'est-à-dire que tous les cas vérifiés de leishmaniose de cette série ont réagi, plus un certain nombre chez lesquels il n'y avait pas lieu de soupçonner une infection même latente.

Néanmoins, si l'on ne considère que les réactions fortement positives (floculation très forte ou complète dans 3 tubes au moins sur 8), la réaction de Takata-Ara, s'est montrée dans l'ensemble fidèle et spécifique et mérite d'être retenue pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale chez le chien.

3) La réaction au formol-néostibosane [Nattan-Larrier et Grimard-Richard (3)] nous a paru assez spécifique. Sur 214 examens elle ne s'est montrée que trois fois positive en l'absence de leishmaniose vérifiée ; mais, par contre, dans cinq cas de leishmaniose confirmée microscopiquement elle est restée négative : sa sensibilité paraît donc moins grande que celle des deux précédentes méthodes.

4) La réaction de déviation du complément, imaginée par L. Nattan-Larrier et Mme Grimard-Richard (4) s'est montrée à la fois spécifique et sensible. Nous l'avons essayée 102 fois, avec 13 réponses positives, correspondant 9 fois à l'examen microscopique ; elle a fait défaut complètement dans un cas de leishmaniose vérifiée (frottis et cultures). Malheureusement, nous avons dans la pratique rencontré un sérieux obstacle du fait de l'existence fréquente, dans le sérum de chien, d'un pouvoir anticomplémentaire élevé, obligeant à l'addition de doses considérables d'alexine de cobaye au sérum de chien, ce qui rend souvent très difficile, parfois impossible la lecture de la réaction, et oblige dans tous les cas, à un titrage préalable du sérum à examiner.

(1) Huguenot et Sohier, *Revue méd.-chir. des Mal. du foie*, 1934, t. 9, p. 5.
(2) Jezler, *Zeitsch. f. klin. Medizin*, 1930, t. 114, p. 739.
(3) L. Nattan-Larrier et Grimard-Richard, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1934, t. 116, p. 492.
(4) L. Nattan-Larrier et Grimard-Richard, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. 113, p. 1489 ; *ibid.*, 1934, t. 115, p. 266. Nous avons utilisé la méthode consistant à faire agir des quantités constantes d'alexine et de sérum suspect en présence de quantités décroissantes de sérum de lapin préparé au moyen d'injections intraveineuses de cultures de leishmanies sur milieu N. N. N.

*
* *

On voit que chacune des méthodes que nous avons essayées a sa valeur, mais est sujette à critiques. La valeur de ces méthodes combinées, par rapport à l'examen microscopique, est attestée par ce fait que si la présence de deux réactions sérologiques positives sur les quatre a le plus souvent (huit fois sur dix) coïncidé avec la constatation de leishmanies dans les frottis ou les cultures, par contre une triple réaction positive (soit trois quelconques des réactions positives sur les quatre) a sans exception correspondu à un examen direct positif.

On peut se demander enfin, si parmi les sérums ayant donné une réponse positive avec une ou deux des méthodes sérologiques essayées, sans constatation de leishmanies sur les frottis, il ne s'est pas agi de chiens en état d'infection latente, plus ou moins ancienne, mais trop discrète pour être décelée par un seul examen des frottis d'organes. Quelle serait dans ce cas la proportion des chiens suspects de leishmaniose non vérifiée ?

Si on ajoute aux sérums positifs correspondant à la présence de leishmanies vérifiées, les sérums ayant donné deux réactions positives sur les quatre étudiées, nous voyons que l'ensemble des sérums ainsi considérés (chiens certainement infectés, plus chiens suspects) représente 15,8 o/o du nombre total des sérums examinés, comprenant ainsi 3,6 o/o de chiens suspects ou atteints de leishmaniose latente.

Le chiffre nous paraît néanmoins un peu fort et il nous semble probable qu'un certain nombre des cas « suspects » doit être rapporté à d'autres causes qu'à la leishmaniose.

Conclusions

1. La recherche de la leishmaniose viscérale chez les chiens de fourrière d'Athènes, montre que, dans 11 à 12 o/o des cas, des leishmanies peuvent être mises en évidence par la méthode des frottis ou la culture (sang ou pulpe splénique) sur milieu N. N. N. C'est la moelle rouge des côtes au voisinage de leur extrémité sternale qui se montre le plus constamment infectée.

2. La recherche de quatre réactions sérologiques (formol-opacification, formol-néostibosane, Takata-Ara et déviation du complément) a montré que la concordance de trois d'entre elles au cas de réponses positives correspondait toujours à une infection vérifiée microscopiquement.

Si l'on admet que la concordance de deux d'entre elles répond à

une infection probable, il y aurait 3,6 o/o des chiens atteints d'infection latente non décelable microscopiquement, chiffre qui semble malgré tout assez élevé et ne peut être accepté sans réserves.

3. Bien qu'aucune des réactions sérologiques prises isolément ne paraisse rigoureusement spécifique et que leur sensibilité semble, suivant les cas, être excessive ou insuffisante, la combinaison de plusieurs méthodes et la concordance de leurs résultats permet d'arriver à déterminer, avec une précision suffisante dans la pratique, le taux d'infection de leishmaniose canine dans une région déterminée.

UN CAS DE TOXOPLASMOSE SPONTANÉE DU COBAYE OBSERVÉ A L'INSTITUT PASTEUR DE BRAZZAVILLE (A. E. F.)

Par R. BOISSEAU et L. NODENOT

La toxoplasmose a été découverte en 1908 au Brésil par Splendore, chez le lapin ; à Tunis, par Charles Nicolle chez le gondi. Depuis elle a été signalée en divers points du globe et chez plusieurs espèces animales.

Le premier cas de toxoplasmose spontanée du cobaye a été décrit en 1916 par Carini et Migliano qui ont donné aux parasites le nom de *Toxoplasma caviæ*.

J. M. de la Barrera et A. Riva l'ont rencontré, en 1927, au cours d'expériences sur le typhus exanthématique.

Nicolau, en 1932, en observa un nouveau cas à l'Institut Pasteur de Paris à l'occasion de passages de virus rabique africain.

Pour la première fois, en Afrique Equatoriale Française, nous avons trouvé le *Toxoplasma caviæ* à l'Institut Pasteur de Brazzaville, dans les circonstances que nous relatons.

Dans le but d'adapter une souche de *Trypanosoma gambiense* au névraxe du cobaye, nous avions inoculé, sous la dure-mère d'un animal provenant de notre élevage sain, 0,01 de liquide céphalo-rachidien d'un enfant trypanosomé en deuxième période avancée. Le liquide fut prélevé et inoculé stérilement, sans centrifugation préalable, le nombre exceptionnellement élevé de trypanosomes (30 au mm^3) nous dispensant de recourir à ce procédé d'enrichissement.

Le premier cobaye présenta des trypanosomes dans le sang. Il mourut le 75e jour.

0,01 de sang virulent fut inoculé sous la dure-mère d'un 2e cobaye qui présenta également des trypanosomes et mourut le 45e jour.

Un 3e cobaye reçut sous la dure-mère 0,01 de broyage de cerveau

prélevé stérilement et émulsionné en eau physiologique. Il mourut le 8e jour avec le trypanosome dans le sang.

Le 4e cobaye de passage, inoculé sous la dure-mère avec 0,01 de sang virulent, succomba le 50e jour sans que le trypanosome ait été vu dans le sang examiné quotidiennement.

Des passages de cerveau à cerveau furent continués à un 5e, à un 6e et 7e cobayes qui moururent respectivement les 33e, 26e et 7e jours. Au cours de ces trois passages il fut impossible de retrouver le trypanosome. A l'autopsie les organes étaient normaux, à l'exception du cerveau toujours extrêmement vascularisé.

Sur les frottis du 7e cerveau de passage, nous avons trouvé des éléments parasitaires présentant les caractères du genre toxoplasme. Le Professeur Mesnil, qui voulut bien examiner les préparations que nous lui avions envoyées confirma le diagnostic.

A l'état frais, le parasite, pratiquement immobile, est difficilement visible. Sur frottis colorés au Leishman-Giemsa, il se présente le plus souvent en croissants longs de 5 à 6 μ sur 2 à 3 μ de large, libre ou inclus dans les cellules, avec un noyau situé à la partie moyenne, accompagné parfois d'un noyau secondaire. Certains éléments sont ovalaires, d'autres piriformes. L'une des extrémités peut être effilée à la façon d'un flagelle, mais dans ce cas il semble que l'on ait affaire à des artifices de préparation car il s'agit généralement de formes moins condensées, plus facilement déformables, prenant moins bien le colorant. Les éléments en croissant, libres, ont un contour précis et se colorent plus intensément. Ils sont isolés ou accolés par leur face plane ou concave. Ceux intracellulaires sont groupés autour du noyau des grands mononucléaires, à la façon des Leishmanies. Ils forment parfois une tache irrégulière mal délimitée, se colorant en bleu et contenant des petites masses nucléaires teintées en rouge violacé.

Notre souche de *Toxoplasma caviæ* ne semble pas morphologiquement différente de celle de Nicolau. Au cours des nombreuses inoculations que nous avons poursuivies en série, il nous a été donné de faire des constatations analogues à celles de cet auteur.

Nous avons noté une tendance toute particulière du parasite à se fixer dans le névraxe. Elle s'est maintenue quand nous avons varié le mode d'inoculation : voies intraveineuses, intrapéritonéales, sous-cutanée. Le toxoplasme, retrouvé presque constamment dans le cerveau, ne l'a été que tout à fait exceptionnellement dans le foie et la rate où il ne paraissait pas s'être développé, mais avoir seulement été transporté par la circulation. Les organes ne présentaient pas les altérations macroscopiques signalées par les auteurs qui ont étudié la toxoplasmose. Par contre le cerveau et ses enveloppes étaient le siège d'une congestion intense. En perforant les méninges

à la pipette, nous avons pu, très souvent, retirer un liquide légèrement louche, particulièrement riche en toxoplasmes.

Le cerveau, conservé en glycérine, semble perdre rapidement sa virulence, mais n'est pas dénué d'un certain pouvoir nocif, car plusieurs fois l'inoculation intrapéritonéale de 5 cm³ d'émulsion de cerveau, gardé ainsi à la glacière, a déterminé la mort sans que l'examen du frottis des organes ait mis les parasites en évidence, et sans que les constatations d'autopsie ou le résultat des cultures aient permis de mettre en cause une infection secondaire.

Le cerveau frais reste virulent, même quand l'examen, à l'état frais ou des frottis colorés, ne révèle pas la présence du toxoplasme. Bien que le germe n'ait pas été décelé microscopiquement dans le sang, nous avons observé la mort du cobaye après inoculation intrapéritonéale de 5 cm³ de sang défibriné provenant d'un animal infecté. A l'autopsie nous n'avons noté ni péritonite, ni hypertrophie du foie et de la rate mais seulement la congestion du cerveau.

Nous faisons remarquer que le passage au cours duquel le *Trypanosoma gambiense* a disparu, et qui paraît être le point de départ de notre souche de toxoplasme, a été fait avec 0,01 de sang ne contenant apparemment que le trypanosome.

La conservation de la virulence de produits microscopiquement dépourvus de toxoplasmes a déjà été signalée par Nicolau dans les publications relatives au *Toxoplasma caviæ*. Il a pu infecter des animaux neufs en leur inoculant des émulsions de rate dans lesquelles les examens microscopiques les plus minutieux n'avaient pas permis de déceler le toxoplasme, ainsi que des émulsions centrifugées pendant 30 minutes à 6.000 tours dont le liquide superficiel s'est montré parfois virulent.

Ses essais de filtration sur bougie L^1 et L^3 n'ont pas été suivis de résultats positifs. Il en a été de même pour Cormio qui, au cours d'une étude de la toxoplasmose spontanée du lapin, s'est préoccupé de l'existence d'un stade filtrable et n'a pu reproduire la maladie au moyen d'émulsions de foie et de rate filtrées sur Chamberland II.

Nous avons repris ces essais et nous avons obtenu des résultats positifs dans deux cas, en partant de cerveaux contenant le parasite. Le cerveau a été finement broyé en entier et émulsionné dans vingt-cinq fois son volume d'eau physiologique, puis, après dégrossissement sur terre d'infusoires, filtré rapidement sur bougie L^2 sous faible pression (10).

Nous n'avons employé que des bougies neuves, soigneusement contrôlées avant l'usage. Chaque fois le liquide filtré a été ensemencé en bouillon et n'a donné lieu à aucune culture.

I. *Cobaye 1089.*	14-11-1934	Inoculation intrapéritonéale de 5 cm³ de filtrat de cerveau du cob. 1068.
	26-11-1934	Mort cerveau congestionné.
		Toxo +
II. *Cobaye 1148.*	24-12-1934	Inoculation intrapéritonéale de 2 cm³ de filtrat de cerveau du cob. 1136.
	28-12-1934	Sacrifié à l'agonie, cerveau congestionné.
		Toxo +

Nous apportons ces résultats comme une simple contribution à l'étude de la filtration du toxoplasme, en faisant les réserves que comportent de telles expériences. Nous n'avons peut-être pas été à l'abri des imperfections qui peuvent accompagner toute filtration, même soigneusement conduite, et, d'autre part, nous avons pu inoculer à notre insu des animaux naturellement infectés. Nous affirmons seulement que nous avons pris toutes précautions utiles pour éviter ces causes d'erreur.

Dans un cas le parasite n'a pas été trouvé chez l'animal inoculé directement avec le filtrat, mais dans le cerveau du cobaye de passage inoculé sous la dure-mère.

Cobaye 1134.	16-12-1934	Inoculation intrapéritonéale de 5 cm³ de filtrat de cerveau du cobaye 1105.
↓	7-1-1935	Mort cerveau congestionné.
		Toxo o
Cobaye 1168.	7-1-1935	Inoculation sous la dure-mère avec broyage de cerveau du cob. 1134.
	19-1-1935	Mort cerveau congestionné.
		Toxo +

Dans les autres cas les animaux inoculés avec les filtrats n'ont pas présenté de parasites. Ils ont toujours succombé, et souvent rapidement. A l'autopsie nous avons constamment observé la congestion du cerveau, tandis que les autres organes demeuraient normaux et les ensemencements négatifs.

I. *Cobaye 1098.*	19-11-1934	Inoculation intrapéritonéale de 5 cm³ de filtrat du cerveau du cob. 1083.
↓	20-12-1934	Mort cerveau très congestionné.
		Toxo o
Cobaye 1142.	20-12-1934	Inoculation intrapéritonéale de 5 cm³ de filtrat du cerveau du cob. 1098.
	27-12-1934	Mort cerveau congestionné.
		Toxo o
II. *Cobaye 1161.*	3-1-1935	Inoculation intrapéritonéale de 5 cm³ de filtrat du cerveau du cob. 1087.
↓	6-1-1935	Sacrifié à l'agonie. Cerveau congestionné.
		Toxo o

Cobaye 1167.	6-1-1935	Inoculation intrapéritonéale de 5 cm³ de filtrat du cob. 1161.
	19-1-1935	Mort cerveau congestionné. Toxo o
III. *Cobaye 1169.*	7-1-1935	Inoculation intrapéritonéale de 5 cm³ de filtrat de cerveau. Toxo +
	16-1-1935	Mort cerveau congestionné. Toxo o

Nous regrettons que les conditions de travail imposées par les circonstances ne nous aient pas permis de pratiquer des examens histo-pathologiques qui nous eussent peut-être donné l'occasion de mettre en évidence des altérations organiques ou des formes de parasites qui ont échappé à l'examen sur frottis. Nous y eussions probablement trouvé l'explication des « éclipses parasitaires » observées dans nos lignées d'animaux chez lesquels le toxoplasme a disparu pendant un temps plus ou moins long. Il nous est difficile d'admettre qu'au cours des très nombreux passages que nous avons pratiqués, le hasard nous ait si souvent conduits à inoculer des animaux naturellement infectés, au point de simuler des passages en série.

La maladie, telle que nous l'avons observée chez le cobaye, se caractérise, quels que soient le mode d'inoculation et le produit pathologique employé, par un amaigrissement plus ou moins rapide, aboutissant toujours à la mort, après une phase de paralysie n'excédant guère 24 heures. Le délai de survie est variable : de 8 jours à 2 mois ou plus, sans rapport direct avec la sévérité de l'inoculation. Quelques rares cobayes ont survécu. Peut-être ont-ils bénéficié d'une infection inapparente.

L'infection a été transmise au lapin et à la souris blanche, toutefois moins sensibles que le cobaye. Trois cercopithèques inoculés dans le cerveau, un autre dans le péritoine, ont résisté et n'ont paru incommodés à aucun moment.

Comme les autres expérimentateurs, nous avons échoué dans nos essais de culture sur milieux N. N. N. et au sang.

Nous n'avons jamais constaté d'épidémies parmi les cobayes de l'Institut Pasteur d'où provenaient les animaux utilisés, ni de maladies susceptibles de fausser nos résultats. Il s'agissait toujours d'animaux neufs, nés dans le pays. Ils étaient placés dans des cages séparées, sur des étagères fixées au moyen de supports métalliques, à plus d'un mètre au-dessus du sol cimenté.

Nous n'avons pas trouvé de cas de toxoplasmose chez les animaux enfermés dans les cages voisines inoculés avec des produits pathologiques divers. Par contre, les animaux témoins introduits dans les cages de ceux infectés avec le toxoplasme sont morts après

une très longue période d'amaigrissement, ce qui confirme l'hypothèse de la contagion par les voies digestives. Rappelons que les expériences de F. Mesnil et Sarrailhé sur souris, de Carini et Macial sur pigeon et celles de Nicolau sur lapins ont prouvé la possibilité de l'infection expérimentale *per os*.

Bien que la toxoplasmose soit signalée pour la première fois en A. E. F., notre *Toxoplasma caviæ* ne nous paraît être qu'une adaptation au cobaye d'une espèce de parasite universellement répandue. Le toxoplasme a été trouvé plusieurs fois en Afrique : par Bourret à St-Louis du Sénégal chez le lapin (1911), par R. van Saceghem dans la région Bas-Congo chez le lapin (1916), par J. S. Schwetz et Mlle Geringk à Stanleyville, chez *Laphuromys ansorgei* (1929).

En résumé, nous avons rencontré dans un élevage isolé de cobayes, à Brazzaville, un cas de toxoplasmose spontanée dont l'origine n'a pu être déterminée. Nous croyons pouvoir affirmer l'identité complète de notre parasite avec celui décrit en France par Nicolau.

L'inoculation par voie intracérébrale, intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée, a toujours donné des résultats positifs. L'affection se caractérise par l'intensité des altérations du névraxe et la présence presque constante du parasite dans le cerveau, contrastant avec l'absence des lésions macroscopiques des organes splanchniques et l'extrême rareté des toxoplasmes à l'examen microscopique de frottis de foie et de rate.

A la mort on a pu généralement trouver le toxoplasme, mais cette constatation n'exclut pas la présence de formes qui échappent à l'examen microscopique. Les expériences de filtration du matériel virulent plaideraient dans ce sens.

La contagion de la nature se fait, à notre avis, par voie digestive.

Le *Toxoplasma caviæ* trouvé à Brazzaville à l'occasion d'un cas de maladie spontanée paraît identique au *Toxoplasma cuniculi*, *musculi*, *canis*, etc... Il vient à l'appui de l'opinion de Mesnil encore récemment confirmée par Nicolau : il n'y a pas plusieurs, mais un seul toxoplasme susceptible de parasiter plusieurs hôtes (oiseaux, mammifères).

Institut Pasteur de Brazzaville.

Bibliographie

A. Splendore. — Sur un nouveau protozoaire parasite du lapin. *Bull. Path. Exot.*, 1909, p. 462.

Ch. Nicolle et Manceaux. — *Toxoplasma gondi*. *Archives I. P. Tunis*, 1909, p. 97.

Carini et Migliano. — Sur une toxoplasmose du cobaye (*Toxoplasma caviæ*). *Bull. Société Path. exot.*, 1916, p. 435.

J. M. DE LA BARRERA et A. RIVA. — Toxoplasmose chez les cobayes. *Rev. de l'Inst. Bact.*, 1928, p. 470-490 ; *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1927, p. 416.
S. NICOLAU — Infection toxoplasmique spontanée du cobaye. *C. r. S. B.*, 25 juin 1932, p. 676.
— Quelques propriétés d'un toxoplasme qui infecte spontanément le cobaye. *C. r. S. B.*, 2 juillet 1932, p. 763.
— Nouvelles recherches expérimentales sur le *Toxoplasma caviæ*. *C. r. S. B.*, 17 juin 1933, p. 706.
S. NICOLAU et L. KOPCIOSKA. — Rat à virus fixe et *Toxoplasma caviæ*. *C. r. S. B.*, 29 juin 1933, p. 855.
S. NICOLAU et BALMUS. — Toxoplasmose spontanée des souris et des cobayes. *C. r. S. B.*, p. 959.
— *Toxoplasma musculi*. *C. r. S. B.*, 1er juillet 1933, p. 1002.
S. NICOLAU et L. KOPCIOSKA. — Infection expérimentale de petits oiseaux par le *Toxo. canis*. *C. r. S. B.*, 29 juin 1935, p. 976.
— Toxoplasmose spontanée du chien. *B. S. P. E.*, juin 1935.
A. CORMIO. — Toxoplasmose spontanée du lapin. *Pathologica*, fév. 1933, p. 87.
A. SARRAILHÉ. — Note sur la toxoplasmose expérimentale. *B. S. P. E.*, 1914, p. 432.
G. BOURRET. — La toxoplasmose du lapin à St-Louis du Sénégal. *B. S. P. E.*, 1911, p. 373.
R. VAN SACEGHEM. — Infection naturelle par le *Toxoplasma cuniculi*. *B. S. P. E.*, 1916, p. 432.
J. SCHWETZ et Mlle GERINCK. — Sur quelques parasites sanguicoles des rongeurs de Stanleyville (Congo Belge). *B. S. P. E.*, 1929, p. 657.
CARINI et J. J. MACIAL. — Infections de toxoplasmes et paralysie bulbaire, par les muqueuses saines. *B. P. E.*, 1914, p. 112.
E. L. WALKER et M. A. SWEENGY. — Infection toxoplasmique du cobaye simulant le typhus. *Ann. J. trop. méd.*, 1932, p. 217-222.
LEVADITI, SAUCHÉS, BAYANI, LÉPINE et SCHOEN. — *Ann. I. P.*, 1929, p. 673.
F. MESNIL et SARRAILHÉ. — Toxoplasmose expérimentale de la souris : passage par les muqueuses, conservation du virus dans le cadavre. *C. r. S. B.*, 1913, p. 1325.
E. CHATTON et G. BLANC. — Notes et réflexions sur le toxoplasme et la toxoplasmose du *gondi*. *Arch. I. P. Tanis*, 1917, p. 1.
F. MESNIL. — *Bull. I. P.*, 1918, p. 71 (analyse).

ASCARIDIOSE ET RADIOLOGIE

Par J. MEYER MAY

On connaît la fréquence de l'ascaridiose en pays tropical et l'on connaît depuis longtemps les formes cliniques si variées qu'elle peut revêtir, simulant un grand nombre de maladies chirurgicales de l'abdomen. Après bien d'autres, nous avons étudié la question (1).

(1) Cf. J. MEYER-MAY, *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, septembre 1935.

Pour W. F. Kerr, 58 o/o des habitants seraient infestés au Siam.

Pour Walker, 84,71 o/o des troupes en Malaisie.

Pour Genevray, 71 o/o des tirailleurs au Tonkin.

Nous pensons qu'elle est encore plus fréquente dans la clientèle de notre hôpital indigène à Hanoï.

Dans certains cas où le malade présente des troubles dyspeptiques vagues ou intenses, il peut y avoir un intérêt à posséder la preuve absolue qu'il existe des ascaris. En dehors de l'expulsion anale ou orale de l'animal, aucune méthode absolument sûre de diagnostic de l'ascaridiose n'existe jusqu'à présent. L'examen des selles en vue de rechercher les œufs n'a de valeur que s'il est nettement positif et il est très possible que, même après plusieurs recherches, une ascaridiose pourtant certaine ne soit pas révélée.

La modification de la formule sanguine a loin d'avoir une valeur absolue. D'après Archer, la formule sanguine était absolument normale dans la majorité des cas qu'il a étudiés, sans aucune modification du taux des éosinophiles. Nos constatations confirment les siennes sur ce point.

C'est pourquoi nous croyons utile de rappeler en quelques mots les curieuses possibilités de la radiographie pour le diagnostic de l'ascaridiose. Cette méthode est bien connue en Amérique, mais il nous semble qu'elle le soit moins en France, où nous ne croyons pas avoir vu de clichés d'ascaris publiés. Notre intention n'est pas d'attacher à ce procédé une importance disproportionnée, nous ne pensons pas qu'il doive en rien supplanter les modes de recherche habituellement utilisés, mais il pourra les compléter heureusement, surtout dans les cas si nombreux en pays infesté où l'ascaridiose revêt la forme dyspeptique que les praticiens de nos régions connaissent bien.

Il semble que ce soit Fritz qui, en 1922, ait été le premier, ou l'un des premiers, à découvrir l'aspect radiologique d'un ascaris intestinal. Puis Schinz, Busi, Giovetti, Lapenna, Vietti, publièrent des cas et des clichés.

Mais ce sont Archer et Petersen qui, ayant eu l'occasion de voir accidentellement un ascaris dans l'abdomen d'un de leurs malades, pratiquèrent délibérément une série de 60 radiographies chez les patients dont les selles contenaient sans aucun doute des œufs d'ascaris. Sur ces 60 cas ils obtinrent 55 fois une image positive. Dans une troisième série évidemment beaucoup moins importante, ils eurent l'occasion de trouver 3 fois des images ascaridiennes positives, suivies après traitement de l'expulsion des animaux, alors que, dans ces 3 cas, la recherche des œufs dans les selles avait été négative.

Ces résultats nous paraissent intéressants à cause du haut pourcentage de succès et de résultats positifs dont ils sont la preuve.

A notre tour, dans une série de 15 cas consécutifs, l'image radiologique positive fut obtenue 12 fois ; la recherche de l'éosinophilie sanguine ayant été positive (entre 4 et 24 o/o) 6 fois.

A quatre reprises également, faisant la recherche inverse, des images radiologiques furent découvertes, alors que l'examen de selles avait été négatif.

Dans tous les cas où le diagnostic d'ascaridiose fut fait par la radiologie, l'expulsion des animaux fut obtenue et une radio de contrôle montra la disparition des images.

Nous avons radiographié une quinzaine d'ascaris fixés sur une plaque, après leur sortie de l'abdomen, et nous avons obtenu des images où non seulement le tube digestif de l'animal imprégné de gélobarine est visible, mais où le corps même de l'helminthe est opaque aux rayons X. Cependant nous ne pensons pas que cette propriété suffise à rendre l'ascaris visible dans le corps humain en l'absence de toute préparation spéciale.

La technique est la suivante : Le malade est soigneusement laissé à jeun pendant les 12 heures qui précèdent l'examen, technique constamment suivie pour toutes les recherches radiologiques gastro-intestinales. Puis il absorbe un repas baryté et des clichés sont pris aux première, deuxième et quatrième heures. Nous avons eu quelquefois avantage à prendre ces images en position de Trendelenbourg légère, laquelle permet de refouler vers le diaphragme l'estomac et le côlon et de dégager parfois les anses grêles. L'image alors obtenue est extrêmement caractéristique. On peut l'analyser ainsi :

Dans certains cas, c'est un long aspect lacunaire, à bords parallèles, traduisant l'emplacement du ou des ascaris et leur forme au sein du milieu opaque. A noter que les lignes de cette image sont longitudinales et perpendiculaires à la direction de l'intestin, alors que les plis de la muqueuse intestinale sont transversaux et perpendiculaires à l'ascaris. Dans d'autres cas particulièrement fréquents, si le malade a été bien préparé et n'a pas mangé depuis longtemps, les vers apparaissent comme un long filament de clair, se détachant sur la plage sombre formée par les gaz de l'intestin. Cet aspect semble dû à l'ingestion du repas opaque par le parasite lorsque son hôte est à jeun depuis longtemps (Archer).

Ces aspects linéaires en plein ou en clair sont souvent pelotonnés sur eux-mêmes en « tourbillon » ou, pour être encore plus descriptif, évoquent l'aspect d' « empreintes digitales », très agrandies bien entendu. D'autres fois encore, la figure radiologique prend un aspect sinueux ou entrelacé très caractéristique.

Telles sont les constatations que la radiologie permet de faire et l'aide qu'elle peut apporter dans certains cas pour le diagnostic de l'ascaridiose intestinale.

Discussion.

R. Deschiens. — L'intérêt des images radiographiques d'ascarides présentées par M. Meyer-May est évident ; celles-ci mettent en relief la possibilité d'un diagnostic d'ascaridiose au cours d'un examen radiologique. Il n'en résulte pas, ainsi que l'indique d'ailleurs M. Meyer-May, que l'examen radiologique constitue une méthode diagnostique destinée à se substituer à la recherche des œufs dans les selles qui reste la méthode de choix dans l'identification des infestations par ascarides.

L'auteur, dans sa communication, exprime qu'après des examens de selles faits à plusieurs reprises, une ascaridiose pourtant certaine peut ne pas être révélée ; cette circonstance peut en effet se rencontrer lorsqu'on fait des examens coprologiques espacés, elle est au contraire tout à fait exceptionnelle si les examens coprologiques sont faits en série et portent sur 8 jours consécutifs, en employant une méthode de concentration des œufs. J'ai déjà à plusieurs reprises, exposé cette technique qui permet d'affirmer avec certitude qu'un sujet est, n'est pas où n'est plus infesté par un parasite intestinal.

Dans le service de M. Le Noir, à l'Hôpital St-Antoine, j'ai eu l'occasion en 1923, avec la collaboration de M. Gilson, Radiologiste des Hôpitaux, de faire des diagnostics radiologiques d'ascaridiose chez 2 malades en utilisant le carbonate de bismuth comme repas opaque. Nous avons étendu nos examens, M. Gilson et moi, à un certain nombre de chats appartenant à la ménagerie de mon laboratoire infestés par l'ascaride du chat, *Belascaris cati*. L'examen radioscopique après ingestion de carbonate ou de sous-nitrate de bismuth, nous a donné des images précises des vers. Après 24 heures l'évacuation du repas bismuthé était pratiquement totale chez le chat et les ascarides apparaissaient comme une ombre assez soutenue sur une ombre pâle ; le tube digestif des ascarides, contenant encore des sels de bismuth, formait une ligne sombre se détachant avec netteté. L'examen radioscopique des ascarides prélevés à l'autopsie des chats 24 heures après le repas bismuthé et disposés sur une lame de verre, décelait une ligne opaque longitudinale et sensiblement médiane correspondant au tube digestif du ver contenant du bismuth.

Ces constatations radiologiques occasionnelles ont été faites au cours de recherches ayant pour but d'établir l'action anti-parasi-

taire du carbonate et du sous-nitrate de bismuth à hautes doses dans les infestations à Helminthes du tube digestif. Ces recherches nous ont amenés, M. Le Noir et moi (1) à conclure que les sels de bismuth n'étaient actifs que chez les Helminthes ayant un tube digestif complet. (Ascarides, Oxyures), les helminthes dépourvus de tube digestif n'étant pas sensibles à l'action des sels de bismuth. Le fait que le tube digestif des ascarides morts après le traitement était pour ainsi dire bourré de sels de bismuth, nous a engagés à admettre une action mécanique de la médication par obstruction du canal digestif ; cette action mécanique est d'autant plus vraisemblable que les sels de bismuth utilisés étant insolubles une action toxique peut être écartée.

Bibliographie

Archer et Petersen. — Diagnostic radiologique de l'ascaridiose. *Journal of the American Medical Association*, 1930, p. 1819.
Busi. — Radiologie de l'ascaridiose du tube digestif. *Bolletino delle Scienze Mediche*, t. XCVI, p. 159.
Fritz. — Radiologie des ascaris abdominaux. *Fortschritte der Roentgenstrahlen*, t. XXIX, p. 591.
Giovetti. — Un cas d'ascaridiose découvert par la radiologie. *Radiologia Medica*, t. XII, p. 669.
Lepenna. — Syndrome radiologique dû à l'ascaridiose. *Radiologia Medica*, t. XIII, p. 438.
Morton et Archer. — Aspects chirurgicaux et radiologiques de l'ascaridiose. *Journal of the American Medical Association*, 1932, p. 473.
Schinz. — Radiologie de l'ascaridiose. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie*, t. CLXXXIV, p. 105.
Vietti. — Ascaridiose. *Radiologia Medica*, t. XIII, p. 546.

Travail de la Clinique Chirurgicale de l'Ecole de Médecine de Hanoi.

INFECTION EXPÉRIMENTALE DE *GLOSSINA PALPALIS* PAR UN COCCOBACILLE PATHOGÈNE POUR LES MUSCIDES

Par E. ROUBAUD et M. TREILLARD

Nous avons récemment fait connaître (2) une infection spontanée déterminée chez des *Glossina morsitans* d'élevage par un coccobacille. Le germe en question, qui constitue le premier agent micro-

(1) P. Le Noir et R. Deschiens. Action anti-parasitaire du carbonate de bismuth à doses massives dans certaines infestations vermineuses ou à Protozoaires du tube digestif. *Arch. des Maladies de l'Appareil digestif*, 1923, XIII, f. 9.
(2) *C. R. Acad. des Sciences*, t. 201, 22 juillet 1935, p. 304.

bien reconnu comme pathogène pour les tsétsés, put être isolé en cultures pures ; en partant de ces cultures nous avons pu reproduire l'infection expérimentalement chez des *Gl. morsitans*, d'élevage non infecté. L'infection est prise par la voie de la trompe lorsque les Glossines piquent un animal dont la peau est souillée par la culture.

Les *morsitans* originaires du Tanganyika qui servirent pour ces expériences se sont montrées très nettement sensibles à cette infection coccobacillaire. Elles moururent de septicémie dans un temps variant de 1 à 3 jours après avoir piqué des cobayes dont la peau du ventre avait été souillée par une émulsion de culture de 24 heures sur gélose. Le germe s'est également montré assez actif, par ingestion, sur la mouche domestique. Des mouches (*M. domestica*) nourries d'une émulsion dans l'eau sucrée de cultures de 24 heures sont mortes très irrégulièrement de septicémie, dans des délais allant de 3 heures à deux ou trois semaines. La virulence du germe n'a pu être pratiquement augmentée, pour ces insectes, à la suite de passages chez les mouches ou sous des influences thermiques diverses.

Il était intéressant de rechercher comment se comporterait *Gl. palpalis* à l'égard de cette infection. On pouvait supposer, *a priori*, que cette glossine supportant beaucoup plus difficilement que *Gl. morsitans* les conditions d'élevage artificielles, il serait beaucoup plus facile de lui conférer, dans de telles conditions, des infections mortelles. Il n'en fut rien. Nous avons soumis des *palpalis* fraîchement reçues de l'Ouganda, à l'état de pupes, et nées depuis peu au laboratoire, à la contamination par le même agent microbien qui avait déterminé une mortalité rapide chez *Gl. morsitans*. Les essais ont été faits par la même voie et en utilisant soit des cultures isolées directement de *Gl. morsitans*, depuis le mois de juin, et entretenues sur gélose, soit des cultures réactivées par passages chez la Glossine ou la mouche domestique, par voie d'inoculation. Les expériences qui sont exposées ci-après ont fait ressortir que *Gl. palpalis* peut effectivement prendre l'infection coccobacillaire *per os*, en piquant des animaux dont la peau et les poils étaient souillés par le germe, mais cette Glossine nous est apparue moins sensible que *Gl. morsitans* à l'infection.

I. — Cinq *Gl. palpalis* ont piqué du 8 janvier au 25 janvier un cobaye dont la peau du ventre avait été imprégnée d'une émulsion de culture de 24 heures sur gélose, provenant de germe isolé en juin précédent de *Gl. morsitans* et, depuis cette époque, conservé par passages successifs sur gélose. Les mouches en expérience étaient maintenues à 25-28° C, sous des conditions hygrométriques supérieures à 60 o/o.

Plusieurs mouches moururent dans les semaines qui suivirent sans

présenter de coccobacilles dans l'intestin ni dans le sang. Deux d'entre elles moururent de septicémie coccobacillaire typique, l'une environ trois semaines après le début des repas infectants, l'autre un mois plus tard. Les coccobacilles furent retrouvés en très grande abondance dans les frottis du sang des mouches.

II. — Cinq *Gl. palpalis* ont piqué le 23 janvier un cobaye dont la peau du ventre avait été souillée par une émulsion coccobacillaire provenant d'une souche réactivée par inoculation intrathoracique à *Gl. palpalis* et reprise en culture de 24 heures sur gélose.

Aucune de ces mouches n'a succombé à l'infection.

III. — Cinq *Gl. palpalis* ont été nourries du 25 au 30 janvier sur un cobaye dont la peau du ventre avait été imprégnée d'une culture de coccobacilles ayant subi, par inoculation intrathoracique, deux passages successifs sur la mouche domestique. Le germe ayant servi aux repas infectants tuait la mouche domestique en trois heures environ par inoculation.

Résultat : Les *Gl. palpalis* de ce lot sont mortes successivement au cours des semaines qui ont suivi, sans présenter de germes coccobacillaires dans le sang. Chez plusieurs mouches quelques coccobacilles furent constatés dans le liquide intestinal.

En résumé, *Gl. palpalis* peut, comme *Gl. morsitans,* contracter une infection septicémique par des germes puisés au moment des piqûres sur le corps des hôtes, mais il n'a pas, pour le moment, été possible d'exalter suffisamment la virulence du germe utilisé pour que l'on puisse envisager son utilisation pratique contre cette espèce de Glossine. De nouvelles recherches dans cette voie méritent cependant d'être tentées.

Nos recherches établissent que, contrairement à ce que l'on avait supposé, les Glossines sont aptes à contracter des infections mortelles par des germes puisés extérieurement au corps des hôtes. Du point de vue théorique, comme du point de vue pratique, cette notion présente une valeur certaine.

Ajoutons que si dans l'élevage de *Gl. morsitans* où fut constatée pour la première fois l'infection coccobacillaire septicémique (Elevage de M. M. Mathis à l'Institut Pasteur de Paris) la mortalité des mouches fut massive, dans l'élevage de *Gl. palpalis* où furent prélevées les mouches qui servirent aux expériences relatées ci-dessus, aucun cas d'infection coccobacillaire spontanée ne fut constaté sur plusieurs centaines de Glossines reçues, à l'état de pupes, de l'Ouganda (1).

(1) Je suis heureux d'exprimer ici mes vifs remerciements à notre collègue L. Duke, Directeur de l'Institut d'Entebbe qui a bien voulu me faire parvenir le lot de pupes en question (E. Roubaud).

TABLEAU SYNOPTIQUE POUR LA DÉTERMINATION RAPIDE DES ANOPHÈLES D'AFRIQUE (RÉGION PALÉARCTIQUE MÉDITERRANÉENNE ET RÉGION ÆTHIOPIENNE).

1. ADULTES

Par M. TREILLARD

Nous avons combiné pour les espèces anophéliennes que l'on a jusqu'ici rencontrées dans les diverses contrées du Continent africain et des Iles avoisinantes, un tableau analogue à ceux que nous avons déjà publiés pour les espèces de l'Indochine (1). Pour les espèces anophéliennes africaines, encore plus que pour les espèces d'Extrême-Orient, la pratique de la détermination se heurte à la distinction souvent laborieuse des nombreuses variétés qui ont été créées à l'intérieur d'espèces qui, elles-mêmes, ne sont pas toujours très faciles à différencier rapidement les unes des autres. Mais ce n'est ici ni le lieu ni le moment de discuter la validité d'espèces dont l'élevage en série n'a été effectué pour aucune d'entre elles. Dans le tableau que nous publions aujourd'hui, nous n'avons fait entrer que les espèces qui nous ont paru suffisamment différenciables, nous réservant de discuter et de représenter ultérieurement la différenciation des variétés et même des espèces qui ont été souvent créées avec force hésitation par leurs propres auteurs. C'est le cas, disons-le tout de suite, des nombreuses dénominations provenant de l'émiettement du groupe *funestus-marshalli*, si important (comme son homologue asiatique *minimus-aconitus*) par sa très large dissémination, l'importance numérique de sa pullulation, sa domesticité et son anthropophilie d'où résulte son importance pathogène au point de vue paludique. Ces tableaux, comme leurs devanciers ont avant tout un but et — nous l'espérons — une valeur pratique : ils ne peuvent prétendre à trancher la systématique des Anophèles, mais nous avons le désir qu'ils évitent des pertes de temps et des confusions trop grandes (2).

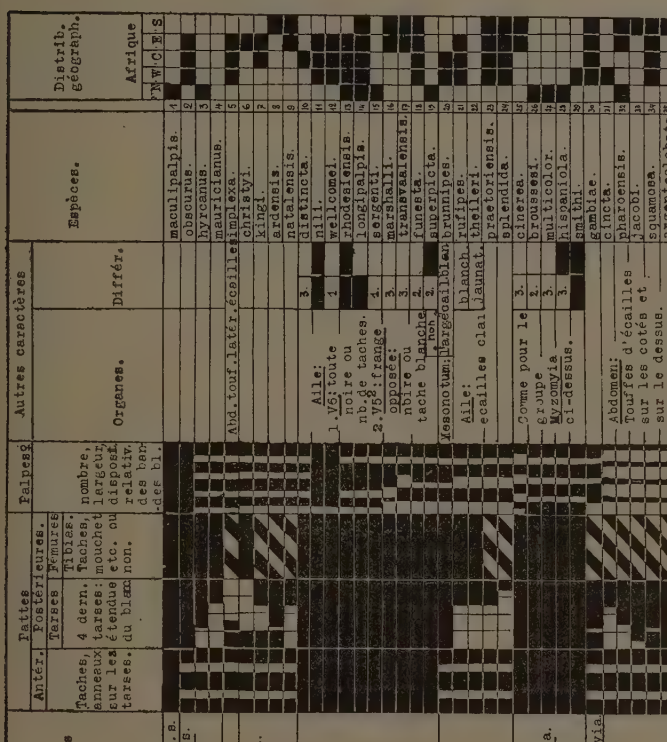
Nous avons indiqué un très petit nombre de caractères dont l'un n'est discernable que chez les femelles ; ils sont tous visibles sur le vivant (l'insecte étant dans un tube et avec la seule aide d'une petite loupe).

(1) *Bull. Soc. Path. Exot.*, t. XXVII, pp. 751-754, 1 tab. et t. XXVIII, pp. 42-45, 1 tab.

(2) Dans un but de simplification, nous n'avons pas représenté ici quelques espèces méditerranéennes à répartition restreinte, telles que *A. sacharovi* (*elutus*), considéré comme variété de *maculipennis*, et les espèces à champ alaire non tacheté : *A. claviger* et affines (*marteri* et *algeriensis*).

Nous répéterons très brièvement le mode d'emploi. En dehors des indications littérales, les indications graphiques des caractères différentiels sont plus ou moins schématiques, et il ne faut pas y voir une représentation picturale exacte des taches et dessins évoqués.

Les caractères devront être examinés dans l'ordre où se présentent les colonnes du tableau :



ERRATA. — 1° Lire pour l'espèce n° 1 : *maculipennis* au lieu de *maculipalpis*. 2° Pour l'espèce n° 4 : *mauricianus*, la répartition géographique n'a pas été indiquée ; les cases de l'Afrique N, W., E. et S. devraient être noires.

I. *Ailes :* costa ; nombre de taches noires.

II. *Pattes antérieures :* existence ou non de taches ou anneaux blancs ou jaunâtres nettement visibles à la loupe. La teinte bru-

nâtre plus ou moins claire que l'on peut distinguer aux articulations avec l'aide simplement d'une loupe de poche ne doit pas compter pour une tache ou un anneau blanc, et la patte est considérée comme entièrement noire dans le cas où ce léger changement de teinte est seul visible.

III. *Pattes postérieures :* Existence ou non sur les *fémurs ou tibias* (ou les deux à la fois) de taches, rayures ou anneaux blancs ou jaunâtres tranchant nettement sur le fond noir ou brun de la patte. Sur les exemplaires morts ayant subi un assez long séjour dans les collections, et surtout des frottements, il peut arriver qu'on ne puisse pas, au premier abord, distinguer ces tachetures.

IV. *Pattes postérieures :* nombre de *segments tarsiens* entièrement blancs à partir de l'extrémité distale. A partir de l'apparition de la teinte noire (anneau ou fragment plus ou moins important de segment) ne pas tenir compte de la suite du schéma (vers l'extrémité proximale par conséquent).

V. *Palpes* ♀ : dimensions et dispositions relatives des *bandes blanches ;* ces dimensions et dispositions relatives, telles qu'elles sont représentées sur les schémas, ne visent pas à figurer des grandeurs et des rapports exacts, mais simplement à donner l'aspect général caractéristique.

VI. *Caractères différentiels supplémentaires*, tirés de l'examen d'autres organes tels que les *ailes* ou l'*abdomen*. Ces caractères servent lorsque les autres sont insuffisants pour différencier deux ou plusieurs espèces ; ils sont également facilement visibles sur le vivant et à faible grossissement.

VII. *Distribution géographique*. Elle permet quelquefois d'éliminer un certain nombre d'espèces.

LA RÉSISTANCE DES PHLÉBOTOMES AU FROID

Par N. SOKOLOW et I. TARVIT

Malgré de nombreuses investigations, la biologie et particulièrement l'écologie des Phlébotomes sont loin d'être éclaircies.

Notre étude sur la résistance au froid des Phlébotomes a été motivée par le désir d'élucider la question encore obscure des stades de son hivernage.

Quelques auteurs (E. Martini, Rook, Rubo, J. Pavlovsky, N. I. Khodoukine, N. Zotoff) supposent que les Phlébotomes hivernent au IV^{e} stade de larve, d'autres (Neiper) supposent que l'hivernage a lieu dans le second stade ; quelques-uns (Popow, P.) indiquent le stade de l'imago.

Nous croyons que les expériences de laboratoire menées de front avec les investigations sur place et ayant pour but l'explication de la résistance au froid des Phlébotomes, — même si elles n'aboutissent pas à la solution complète de la question sur les stades de l'hivernage, — peuvent néanmoins fournir des données en faveur d'une hypothèse plus concrète.

La détermination de la résistance au froid des organismes est une question ardue. Quelques-uns des travaux à ce sujet présentent le défaut capital de simplifier par trop le problème en ramenant la résistance au froid à l'un des facteurs écologiques du milieu. Il suffit de rappeler les investigations de F. Codiss, de P. Bakhmétieff, Payne, Schmidt, Robinson, Saharoff et de bien d'autres. Les explications diverses présentent beaucoup de contradictions et sont peu claires.

La résistance au froid des insectes, comme le démontrent les derniers travaux de N. I. Kalaboukhoff, ne peut être expliquée simplement par un unique facteur. Les données des expériences écologiques et physiologiques de N. I. Kalaboukhow sur l'abeille, savamment conçues et soigneusement exécutées, nous ont clairement démontré que, en ce qui concerne la résistance au froid des abeilles, la balance énergétique de l'organisme joue un très grand rôle ; toute la portée de ce fait doit être constamment en vue au cours de semblables investigations sur la résistance au froid. L'idée de l'action des basses températures sur les animaux, s'exerçant comme sur un modèle physico-chimique primitif, a eu pour résultat, selon la juste remarque de N. Kalaboukhow, de faire négliger les questions de l'énergétique de l'organisme.

En commençant nos recherches préliminaires sur la détermination de la résistance au froid du Phlébotome, nous n'avons pas perdu de vue toutes les difficultés qui nous attendaient à ce point de vue.

Influence des basses températures sur la survie des Phlébotomes.

Avant de rechercher l'influence des basses températures sur la survie de l'imago, il fallait déterminer la température critique au-dessus de zéro, qui produit chez le Phlébotome un engourdissement. Dans nos expériences cette température s'est trouvée être + 10° C ; elle provoquait immédiatement l'engourdissement des Phlébotomes adultes, engourdissement ni entier, ni profond, car il suffisait de secouer les éprouvettes, pour que les Phlébotomes se mettent à voler.

Pour expérimenter l'action des basses températures nous avons employé le mélange de neige et de sel de cuisine. Pour des températures plus basses (— 6°, — 7°, — 8°) nous avons eu recours à des solutions de sels divers qui donnent pendant la réfrigération sur la glace une température à peu près constante.

Le Tableau I résume les données obtenues.

TABLEAU I

Nos des séries	t°	Durée de la réfrigération en minutes	Résultats après la réfrigération
1	± 0° C	5- 45	Tous ravivés.
2	— 1° C	30- 120	»
3	— 2° C	30- 60	»
4	— 2° C	1260	Pas de révification.
5	— 3° C	30	Tous ravivés
6	— 4° C	60	Ravivés.
7	— 6° C	5- 30	»
8	— 7° C	30	Pas de révification.
9	— 8° C	5	Ravivés.

On voit par conséquent que la température critique pour les Phlébotomes adultes est la température de — 8° C avec une exposition de six minutes. Par une température de — 2° C, avec une exposition de 1.260 minutes, les Phlébotomes ne reviennent pas à la vie.

Les femelles supportent beaucoup mieux la réfrigération et s'engourdissent plus tard que les mâles, ce qui apparemment dépend de toute une série de particularités physiologiques. Il faut aussi noter que les réfrigérations répétées, tant des mâles que des femelles, augmentent le degré de survie des Phlébotomes. Par exemple, une seconde réfrigération par une température de — 1° C pendant 60 minutes, ne provoque pas l'engourdissement chez les Phlébotomes, quoique la première épreuve donne des résultats positifs. La température critique indiquée ci-dessus n'est certes pas la température véritable, car cette dernière n'agit pas directement sur les Phlébotomes ainsi que sur tous les insectes en général, mais par l'intermédiaire de la température du corps. Voilà pourquoi il est absolument nécessaire de mesurer la température du corps des Phlébotomes pendant la réfrigération. A notre regret nous ne pûmes pas procéder ainsi à cause du début retardé de nos travaux et de notre temps restreint. Les investigations dans cette direction seront continuées.

La détermination de l'eau à l'état de congélation et de la quantité de graisse.

La quantité d'eau et de graisse existant dans l'organisme a certainement une grande importance pour déterminer le degré de résistance au froid des insectes. Néanmoins, il ne faut pas attribuer un rôle décisif ou même exclusif à ces facteurs, comme le fait N. Saharoff; se basant sur ses investigations sur la résistance au froid des abeilles, du hanneton, de *Porthesia chrysorrhœa*, de diverses Noctuidæ, des sauterelles, etc., il arrive à la conclusion que « la résistance au froid des insectes est déterminée par la quantité minimale d'eau présente dans l'organisme et par l'accumulation de la graisse ». D'après N. Saharoff une certaine quantité d'eau à l'état de congélation et une certaine quantité de graisse sont les facteurs décisifs de la résistance au froid des insectes.

Sans partager l'assertion si catégorique de N. Saharoff, nous croyons cependant que dans la question de la résistance au froid du Phlébotome, ces facteurs, à côté d'autres (intensité d'échange de matière, conductibilité de la chaleur, etc.) ont une grande importance et doivent être sérieusement pris en considération.

Pour déterminer la quantité d'eau à l'état de congélation dans le corps du Phlébotome, nous avons employé la méthode dilatométrique appliquée également par Saharoff. Cette méthode proposée par Bougoukhos est largement pratiquée par les botanistes et les agronomes pour déterminer la quantité d'eau à l'état de congélation dans les plantes.

Notre dilatomètre différait de celui de N. Saharoff seulement par ses dimensions plus petites, parce que pour les Phlébotomes les dimensions du dilatomètre de N. Saharoff étaient trop grandes. Le dilatomètre était formé par un verre à parois minces, avec fond arrondi, ayant 25 cm. de dimension. Un thermomètre chimique vérifié à l'observatoire de Tachkent était placé dans le bouchon de caoutchouc, qui fermait le verre; d'un côté était soudé un petit tube de verre qui s'élargissait au bout en forme d'entonnoir. Pour graduer le tube de verre on y fixait du papier gradué en millimètres ordinaire. En traits généraux la méthode pour déterminer la quantité d'eau à l'état de congélation était la suivante : on plaçait dans le dilatomètre une certaine quantité de Phlébotomes (en général pas moins de 20) au préalable exactement pesés sur une balance analytique imbibée de benzine. Celle-ci, comme on sait, a la propriété de ne pas geler à des températures basses; elle est modérément volatile et refoule très bien l'air des objets vivants, disposés dans le dilatomètre. Ainsi préparé, le dilatomètre était placé dans les solu-

tions cryohydrates préparées d'après la méthode de N. Saharoff et ayant la température voulue.

Nous avons employé les solutions suivantes :

K_2Cr_2O	5,3 o/o solution	— 0,7° C
K_2SO_4	7,0 o/o »	— 1,55° C
Na_2SO_4	saturé »	— 2° C
KNO_3	12,2 o/o »	— 2,9° C
$MgSO_4$	23,5 o/o »	— 3,9° C
$Sr(NO_3)_2$ . . .	32,4 o/o »	— 5,75° C
$ZnSO_4$	saturé »	— 6,55° C
BaCl	29,0 o/o »	— 7,8° C
KCl.	24,0 o/o »	— 11,1° C
NaCl	28,9 o/o »	— 21,2° C

Le dilatomètre qui baignait dans l'une ou l'autre des solutions, était placé en outre dans un mélange refroidissant de glace et de sel de cuisine. Le dilatomètre se refroidissait dans la solution jusqu'à ce que les deux températures fussent égales ; cette température était notée, ainsi que l'état du petit tube de verre latéral. Ensuite le dilatomètre était légèrement secoué. La benzine entrée dans le tube latéral au moment où on bouchait le dilatomètre et qui avait baissé ensuite pendant la réfrigération, commence à s'élever de nouveau à cause de la réfrigération par la glace qui se congèle. La température du dilatomètre commence aussi à s'élever, ce qui indique le début du processus de congélation de l'eau dans le corps des Phlébotomes. Etaient notées les températures initiale et finale (avant et après la congélation), de même que les divisions de l'échelle du tube latéral.

Poids général, précipité sec
et proportion d'eau contenue dans le Phlébotome.

Quantité de Phlébotomes	Sexe	Poids général (*m*)		Poids moyen d'un Phlébotome		Pourcentage de l'eau dans le Phlébotome
		vivant	sec	vivant	sec	
426		204,48	76,68	0,48	0,18	62,5
520		124,80	34,84	0,24	0,67	70,8

Pour le calcul de la glace formée dans les Phlébotomes, on remplaçait ces derniers dans le dilatomètre par 5 cm³ d'eau distillée en faisant geler cette eau à la même température que la solution cryoscopique, d'après la même méthode. La quantité d'eau congelée chez les Phlébotomes était calculée ensuite sur la base de la

quantité de glace, produite par 5 cm³ d'eau sous des conditions identiques.

Le poids général des Phlébotomes (sans la subdivision des espèces) et le pourcentage de l'eau étaient déterminés tant sur les matériaux du dilatomètre que sur les collections des Phlébotomes prises à part.

La détermination de la graisse a été faite par la méthode ordinaire : les Phlébotomes étaient pesés, séchés dans une armoire dessiccative à la température permanente de 100° et placés dans l'appareil de Soxlet.

Après l'extraction on pesait la graisse sur une microbalance.

Les données sont représentées dans le tableau ci-après :

Quantité de graisse chez les Phlébotomes (en mg.).

Quantité de Phlébotomes	Sexe	Quantité de graisse chez un individu	Pourcentage pour le poids général	Pourcentage rapporté au poids sec
426	♀	0,017	3,54	9,44
520	♂	0,006	2,50	8,94

Ces tableaux démontrent : 1) la différence entre les mâles et les femelles par rapport au pourcentage d'eau et de graisse, 2) un très grand pourcentage du taux en eau chez les uns et les autres, et enfin, 3) un médiocre pourcentage de graisse.

Les résultats des expériences sur la détermination de la quantité d'eau à l'état de congélation sont représentés sur le tableau suivant :

Quantité d'eau à l'état de congélation chez les Phlébotomes.

t°	Sexe	Pourcentage de l'eau dans les Phlébotomes vivants	Pourcentage de matière sèche	Quantité d'eau congelée par rapport au poids d'un Phlébotome vivant	Quantité d'eau congelée par rapport à la quantité d'eau totale d'un Phlébotome	Eau non congelée
— 1,8	♀	62,50	37,5	14,5	23,3	76,7
— 2,5	♂	70,8	29,2	8,3	11,1	88,9
— 6,8	♀	62,5	37,5	29,10	46,7	53,30
— 10	♂	62,5	37,5	100,00	100,0	—

Nos investigations doivent être continuées sur les œufs et les larves des Phlébotomes, ainsi que sur l'imago. Il faut tenir compte des particularités des différentes espèces de Phlébotomes et des influences de la saison, de l'âge, de la nutrition et des autres facteurs physiologiques, que nous avons dû négliger dans notre travail préliminaire.

Notre matériel a consisté en générations automnales (collections de la fin de juillet et du commencement d'août) sans séparation des espèces. Mais, en déterminant les espèces d'après les mâles nous avons remarqué que dans nos récoltes le *Phl. pappataci* prédominait.

Institut de Médecine Expérimentale d'Ouzbekistan
(*Russie, U. R. S. S.*).

Bibliographie

1. Bachmétieff (P). — Résultats de mes investigations sur l'anabiose des insectes et plan d'investigations concernant l'anabiose des animaux à sang chaud (En russe). *Bulletin de l'Acad. Imp. des sciences* (*Isvestia Akademii Nauk*), 1902, novembre, v. XVII, fasc. 4.
2. Bachmétieff (P.). — Comment j'ai découvert l'anabiose chez les mammifères (En russe). *Priroda* (La Nature), 1912.
3. Bachmetjev (P.). — *Experimentelle entomologische Studien.* B. I. Leipzig, 1901.
4. Vlasoff (J.). — Biologie du *Phlebotom. sergenti* (En russe). *Journal russe de médecine tropicale*, v. VII, nº 10, 1929.
5. Kalaboukhoff (N.). — Matériaux pour l'étude de l'engourdissement (léthargie et « anabiose ») chez l'abeille (En russe). *Journal zoologique*, 1933, v. XII, fasc. 4.
6. Codiss (F.). — Refroidissement de l'organisme vivant (En russe). *Bulletin de l'Acad. Imp. des Sciences*, 1902, octobre, v. XVII, fasc. 3.
7. Prof. Maximoff (N.). — *Semenovodstvo*, nos 13-14, 1913.
8. Payne. — Measures of insect cold hardiness. *Biol. Bull.*, 1927.
9. Popoff (P.). — Recherches sur le Phlébotome du Turkestan (En russe). *Journal russe de médecine tropicale*, 1926.
10. Popoff (P.). — Recherches sur le Phlébotome de l'U. R. S. S. (En russe). *Journal russe de médecine tropicale*, 1927.
11. Saharoff (N.). — Recherches sur la résistance au froid des insectes (En russe). *Journal d'agronomie expérimentale du Sud-Est*, 1928, v. VI, fasc. 2.
12. Khodoukine (N.). — Problèmes fondamentaux de l'épidémiologie du « kala-azar » par rapport à l'épidémiologie de la leishmaniose canine en Asie Médiane (En russe). *Pensée médicale de l'Uzbekistan et du Turkestan* (*Medizinskaja misl Uzbekistanai Turkestana*), 1929.
13. Schmidt (P.). — L'anabiose (phénomène de révification) (En russe). Moscou, 1925.

AGENTS PATHOGÈNES OBSERVÉS EN IRAN DANS LE SANG DES ANIMAUX DOMESTIQUES

(Note préliminaire).

Par L. DELPY

Nous énumérons ici les agents pathogènes observés dans le sang des animaux domestiques iraniens de 1931 à 1935. Nous ferons connaître ultérieurement le résultat des études expérimentales actuellement en cours.

I. — Piroplasmes.

Sous ce titre, nous groupons les *Piroplasmidæ* et les *Theileridæ*. Le nom spécifique des divers parasites varie selon le système de classification adopté (du Toit 1918, Wenyon 1926, Donatien et Lestoquard 1930). En 1933, G. Thompson et Norman Hall ont comparé avec beaucoup de clarté ces diverses classifications. Tout récemment, Marotel (1935) a proposé une classification nouvelle, qui vise à simplifier l'enseignement de cette question.

Dans la pratique, nous employons la terminologie des auteurs algériens. Nous donnons ici la synonymie de Wenyon.

Piroplasmes trouvés en Iran.

Hôtes	Wenyon, 1926	Donatien et Lestoquard, 1930
Cheval	*Babesia caballi* Wen., 1910.	*Piroplasma caballi* Nutt., 1910.
Cheval	*Babesia equi* Laver., 1901.	*Nuttallia equi* Laver., 1901.
Bovidés	*Babesia bovis* Starc., 1893.	*Babesiella* spp.
Bovidés	*Babesia mutans* Theiler, 1906.	*Theileria mutans* Th., 1906.
Bovidés	*Th. annulata* Dsch. et Luhz, 1904.	*Th. dispar* Sergent, etc., 1924.
Moutons et Chèvres	*Babesia motasi* Wen., 1926.	*Piroplasma ovis* Lest., 1925.
	Babesia ovis Starc., 1893.	*Babesiella ovis* Babes, 1892.
	Babesia sergenti Wen., 1926.	*Th. recondita* Lest., 1929.
	Th. hirci Dsch. et Urodsch , 1924.	*Th. ovis* Littlewood, 1914.

Piroplasma ovis Lestoquard, 1925.

La piroplasmose vraie du mouton s'observe chaque année, vers la fin de l'été dans les provinces Nord-Est de l'Iran. Elle a été longtemps méconnue car le charbon bactéridien sévit dans les mêmes régions à la même époque. En 1933, nous avons trouvé le parasite dans des frottis de sang envoyés de Méched, et pris sur

des animaux que l'on croyait morts du charbon. En 1934, notre assistant M. Kaweh, a observé la maladie au cours d'une campagne de vaccination, et a pu infecter des agneaux par inoculation de sang d'un malade. Il a ainsi obtenu une infection pure rapidement mortelle.

On a trouvé sur les malades *Ornithodorus lahorensis*, *Hæmaphysalis cinnabarina punctata* et *Hyalomma spp.*

Babesiella ovis Babes, 1892.

Ce parasite a été trouvé dans le sang de moutons de la région de Téhéran, achetés pour le laboratoire.

Theileria ovis Littlewood, 1914 et *Theileria recondita* Lest, 1929.

On trouve couramment des *Theileria* dans le sang de moutons apparemment sains. Très souvent la splénectomie provoque un accroissement considérable du nombre de ces parasites.

La theileriose ovine est certainement largement répandue.

Theileria dispar Sergent, etc. 1924 et *Th. mutans* Theiler, 1906.

Faute d'animaux neufs qu'il est difficile de se procurer, nous n'avons pu jusqu'ici isoler avec certitude chacun de ces deux parasites.

Sur des bovidés importés (Tarentaise et Siementhal) la theileriose a causé une mortalité de 80 o/o. Il s'agissait d'animaux infectés au cours d'un voyage particulièrement pénible, et nous pensons que l'infection s'est produite en Syrie ou en Irak.

Les divers agents chimiothérapiques, y compris la gonacrine, n'ont donné aucun résultat.

Les symptômes dominants étaient l'anorexie, la faiblesse, la teinte subictérique des muqueuses, de larges pétéchies de la conjonctive, de nombreuses taches jaunâtres au pourtour des paupières et de la vulve, des troubles de la locomotion, la fièvre et l'anémie.

Les sujets guéris présentaient des *Theileria* dans le sang huit mois après la fin de la période aiguë.

Comme chez le mouton, on trouve toujours des *Theileria* chez les veaux du pays. Après splénectomie, le nombre des parasites intraglobulaires augmente considérablement sans hyperthermie ni troubles cliniques appréciables.

Babesiella des bovidés.

Ces parasites sont trouvés rarement dans le sang de veaux du pays. Nous n'avons pas observé d'épizooties.

Piroplasma caballi Nuttall, 1910 et *Nuttallia equi* Laveran, 1901.

Chez des chevaux hongrois importés en Iran, et d'ailleurs atteints de gourme, l'examen du sang a permis de trouver *P. caballi* et de très rares *N. equi*.

Une seule injection de gonacrine a entraîné la disparition des parasites. Nous ne savons pas si l'infection de ces chevaux s'est produite en Iran, ou hors du pays.

II. — Trypanosomes.

Carpentier (1932) a constaté la présence de trypanosomes dans le sang des chevaux du Sud de l'Iran. En 1933, une nouvelle épizootie a été signalée, mais nous avons été informé trop tard pour pouvoir faire des recherches utiles.

Tout récemment, au cours d'une épizootie de pasteurellose du chameau, notre collaborateur le Dr vétérinaire Rafyi a trouvé, tout près de Téhéran, dans le sang de ces animaux, un trypanosome morphologiquement voisin de *T. evansi*.

La souche a été mise en expérience au Laboratoire : nous avons inoculé des chevaux, ânes, bœufs, moutons, chiens, lapins, cobayes et rats blancs. Après 40 jours, il était acquis : 1° que tous les animaux inoculés se sont infectés. La durée de l'incubation a été de 4 à 5 jours chez le rat, de 6 jours chez le chien, le cheval, l'âne, le cobaye ; de 7 jours chez le veau et le lapin, de 12 jours chez le mouton.

2° Que le rat blanc meurt constamment en 9 jours. Tous les autres animaux étaient encore vivants après 40 jours.

III. — Bactéries.

Nous classons sous ce titre les anaplasmes, *eperythrozoon* et *bartonella*, bien que l'accord ne soit pas encore établi sur la nature de ces agents pathogènes.

Anaplasma ovis Lestoquard, 1924.

Difficile à trouver dans le sang des moutons normaux du pays, ce parasite est facilement mis en évidence par la splénectomie. Quel-

ques jours après l'opération, les anaplasmes apparaissent en grand nombre, en même temps que de très belles lésions du sang. L'affection est rarement pure : en règle générale les anaplasmes sont associés aux *Theileria* et aux *Eperythrozoon*.

Sur des moutons de la race d'Arles, importés en Iran, ainsi que sur des moutons de l'Ile-de-France, nous avons observé des cas très graves d'anaplasmose spontanée. Les seuls symptômes étaient l'hyperthermie et l'anémie. Chez certains sujets le nombre des hématies est tombé au-dessous de 1.500.000.

Les divers agents chimiothérapiques utilisés se sont montrés totalement inactifs. Par contre un traitement symptomatique attentif, et notamment des injections massives répétées de sérum caféiné nous ont paru utiles.

La mortalité est très faible (1 o/o), l'évolution lente (deux mois), la convalescence longue.

Anaplasma marginale Theiler, 1910.

La splénectomie fait apparaître dans le sang des bovidés, de nombreux anaplasmes, en position marginale ou centrale.

Les lésions du sang sont remarquables, l'anémie grave, mais les sujets résistent bien, sans autre trouble qu'une température capricieuse. Les anaplasmes sont communément associés aux *Theileria* et aux *Eperythrozoon*.

Chez les sujets non splénectomisés, il est exceptionnel de rencontrer des anaplasmes.

Eperythrozoon ovis Neitz et du Toit, 1935.

Nous avions été longtemps intrigué par une anémie persistante, et une température anormale, constatées chez des moutons importés qui ne présentaient aucun des agents pathogènes habituels du sang. Notre confrère et ami Lestoquard a trouvé dans des frottis du sang de ces animaux, *Eperythrozoon ovis*. Par la suite, nous avons retrouvé cette bactérie dans le sang de la plupart des animaux du pays splénectomisés.

Eperythrozoon ovis est en Iran extrêmement polymorphe ; dans certains frottis, on trouve les formes décrites par les chercheurs d'Afrique du Sud (anneaux, bâtonnets, etc.) tandis que, en d'autres circonstances, on ne rencontre guère que des disques pleins, semblables à de très petits anaplasmes.

Chez les moutons importés, et non splénectomisés, les parasites sont très nombreux au moment des poussées thermiques, et dispa-

raissent ensuite. Chez les sujets splénectomisés, il n'y a aucune réaction thermique lorsque le nombre des *Eperythrozoon* augmente.

Eperythrozoon wenyoni Adler, 1934.

Chez le bœuf, mais seulement après splénectomie, nous avons trouvé des *Eperythrozoon* nombreux et très nets.

Notre diagnostic a été confirmé par du Toit, qui a trouvé les *Eperythrozoon* tout à fait semblables à ceux de Palestine, et par M. Lwoff de l'Institut Pasteur de Paris. Les formes ovales et annulaires sont bien plus nombreuses que les formes bacillaires.

Nous n'avons jamais observé chez le bœuf (ni même chez les sujets importés) d'épérythrozoose spontanée, survenant sans splénectomie.

Bartonella.

Dans le sang d'un veau splénectomisé (V. 42), le Professeur du Toit a trouvé des parasites intraglobulaires qu'il considère comme étant des *Bartonella.*

Nous avons vu souvent des formes analogues, mais leur détermination exacte est rendue très difficile par la présence simultanée des divers parasites décrits ci-dessus.

Ægyptianella pullorum Carpano.

Ægyptianella pullorum a été trouvé en 1935 dans le sang de poules au voisinage de Téhéran. Le parasite est identique au type décrit par Carpano, et que nous avions précédemment observé au Soudan (Bamako).

Laboratoire des recherches scientifiques
et de préparation des sérums et vaccins vétérinaires
de l'Empire Iranien.

(1) Nous tenons à remercier ici nos confrères Donatien et Lestoquard de l'Institut Pasteur d'Alger qui, au cours de ces cinq années, nous ont apporté le secours de leur grande compétence. Actuellement encore la souche de *Theileria* des bovidés Iraniens est en expérience à Alger, où nous l'avons envoyée par l'intermédiaire de *Hyalomma* élevés sur des sujets malades.

ADÉNITE INGUINALE CHRONIQUE CHEZ UN COLONIAL RECONNUE PAR L'HISTOLOGIE COMME UNE LYMPHO-GRANULOMATOSE MALIGNE LOCALISÉE ET A ÉVOLUTION LENTE

Par F. LE CHUITON, P. BADELON, C. BERGE et J. PENNANÉACH

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas de maladie de Hodgkin d'évolution clinique assez anormale et dont le diagnostic fut une véritable surprise histologique.

En voici l'observation :

Emile D..., Surveillant militaire de la Guyane, âgé de 47 ans, fut hospitalisé une première fois en juin 1930, à Toulon. Il présentait depuis 1926 une tuméfaction de l'aine gauche survenue, dit-il, après un effort. Cette tuméfaction atteignait au moment de l'examen la grosseur d'un œuf de poule. Elle n'était pas douloureuse, ne présentait pas d'adhérence à la peau. Le malade n'avait ni fièvre, ni altération de l'état général, ni prurit.

Les examens de laboratoire pratiqués à cette époque donnaient les résultats suivants :

Vernes $\Sigma = 47$
Vernes $\rho = 1$

Un traitement d'épreuve au muthanol ne donnant aucun résultat, l'exérèse en fut pratiquée le 17 juillet 1930 par le Docteur Perves. Il s'agissait d'un volumineux ganglion isolé se libérant très facilement et ne tenant à l'anneau crural que par un pédicule vasculaire.

L'examen anatomo-pathologique montra qu'il s'agissait d'un ganglion scléreux et hypertrophique sans lésions spécifiques. La cicatrisation fut normale et Emile D... repartit à la Guyane.

Au début de son séjour colonial sa santé fut excellente. Il reçut étant donné la positivité de la réaction de Vernes 24 injections de Solmuth. Notons que 3 réactions de Bordet-Wassermann pratiquées à la colonie restèrent négatives.

Mais en juillet 1932, apparut une nouvelle tuméfaction au niveau du point occupé par la première masse ganglionnaire opérée. Elle atteignit peu à peu le volume d'une orange.

En juillet 1935, le malade dès son retour à Toulon fut de nouveau hospitalisé ; à ce moment l'examen clinique le plus minutieux ne révélait aucun ganglion hypertrophié dans les autres territoires lymphatiques. Pas de fièvre, bonne santé apparente. Les examens radioscopique et radiographique ne révélaient aucune lésion de l'appareil respiratoire, en particulier pas d'adénopathie trachéo-bronchique ni médiastinale, pas de prurit.

Les examens de laboratoire pratiqués donnaient :

Vernes $\Sigma = 0$
Vernes $\rho = 42$

L'examen du sang montrait :

Globules rouges = 4.765.000
Globules blancs = 6.400

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	74
Polynucléaires éosinophiles	4
Lymphocytes	10
Monocytes	12

Donc polynucléose neutrophile avec quelques éosinophiles et monocytose légère.

Un broyat d'une partie de ce ganglion a été inoculé à un cobaye qui malheureusement est mort 20 jours après. Il ne présentait aucune lésion suspecte. Les circonstances ne nous ont pas permis de rechercher le virus filtrant tuberculeux.

Nouvelle exérèse pratiquée le 5 août 1935 par le Docteur Dupas; l'intervention fut facile et le ganglion volumineux s'énucléa sans difficulté. La cicatrisation fut lente et la convalescence bonne.

Examen anatomo-pathologique.

a) Macroscopiquement, le ganglion était violacé, bosselé, de consistance dure et sans foyer de suppuration, à la coupe la tranche était brillante et le tissu homogène.

b) Etude microscopique. L'examen porte sur plusieurs fragments. Le tissu ganglionnaire est complètement bouleversé et l'on ne reconnaît plus sa structure normale. L'on note partout un grand polymorphisme cellulaire, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, cellules éosinophiles, plasmocytes assez abondants par endroits. Ces éléments cellulaires sont dissociés dans une discrète maille conjonctive.

De place en place et assez nombreux en certains points l'on aperçoit des éléments plus volumineux à protoplasma un peu grenu, possédant 1, parfois 2 noyaux. Ceux-ci sont pauvres en chromatine ; la membrane nucléaire en est chiffonnée donnant au noyau un aspect tourmenté. Ils possèdent un ou plusieurs nucléoles se colorant fortement. Ces cellules rappelant les cellules réticulo-endothéliales sont de véritables cellules de Sternberg dont elles présentent tous les caractères.

Cet aspect des préparations, le bariolage des différentes cellules inflammatoires, les cellules de Sternberg font incontestablement de ce granulome un cas de maladie de Hodgkin à la période d'état.

Un tel diagnostic chez ce colonial pouvait surprendre, étant donné que l'affection remonte à 4 ans déjà, que pendant ce temps on n'a constaté, ni fièvre, ni atteinte de l'état général. Que la lésion est restée monoganglionnaire, localisée au pli de l'aine, récidivante après ablation, qu'aucune manifestation cutanée n'a été constatée.

Et cependant les formes monoganglionnaires de la maladie de Hodgkin bien que rares ne sont pas exceptionnelles. Titu Vasiliu et Ion Goia les signalent et montrent qu'il existe des formes moins malignes qu'on ne le pense généralement, car ce sont surtout les formes graves qui ont frappé les auteurs. L. F. Graver de New-York envisage aussi des différences de virulence dans l'affection, les variations histologiques constatées ne pouvant en rendre compte.

Tous les auteurs reconnaissent la difficulté des interprétations histologiques. Déjà en 1922 Ewing avait signalé les rapports existant entre la lymphogranulomatose de Sternberg et la prolifération maligne du réticulo-endothélium. Sabrazés estime qu'il y a des lymphogranulomatoses de 2 types : l'un granulomateux, l'autre granulo-sarcomateux, l'hyperplasie néoplasique maligne devenant alors un réticulosarcome et un granulome malin conjugués. L'on trouverait dans ce cas de nombreuses mitoses normales et anormales, ainsi que des anomalies nucléo-cytoplasmiques. Notre cas appartient certainement au premier type granulomateux.

En tous cas l'aspect histologique que nous constatons nous permet d'éliminer la syphilis, malgré le Vernes positif constaté une seule fois en 1930. Nous éliminerons aussi la lymphogranulomatose bénigne ou le bubon climatique, leurs caractères histologiques étant bien différents.

Par contre devant un tel tableau, l'on doit hésiter et penser à la tuberculose dont on connaît le polymorphisme cellulaire. Les relations entre la maladie de Hodgkin et la tuberculose sont d'ailleurs à l'ordre du jour.

En clinique la coexistence de la tuberculose et de la lymphogranulomatose maligne est très souvent constatée. Nombreux aussi sont les auteurs qui ont tuberculisé le cobaye à partir des ganglions de ces malades. L'on s'oriente actuellement vers l'hypothèse du virus filtrant tuberculeux. Il est certain aussi que certains aspects histologiques produits par ce virus simulent à s'y méprendre la lymphogranulomatose maligne (1).

L'un de nous avec Sabrazés a isolé en 1934, dans deux cas de maladie de Hodgkin typiques et après filtration du matériel sur bougie L3 2 bacilles acido-résistants possédant les caractères culturaux du virus filtrant et dont la virulence pour le cobaye n'est pas celle du Bacille tuberculeux classique. Ils produisaient chez cet ani-

(1) Lymphogranulomatose maligne et virus filtrant tuberculeux, action activante des extraits acétoniques de Boquet et Nègre, J. Sabrazés, F. Le Chuiton et J. Manzé. *C. R. Biologie*, t. CXV, p. 171. Bacilles acido-résistants isolés de lymphogranulomatose maligne. Cultures, inoculations aspects histologiques par J. Sabrazés, F. Le Chuiton et A. Laporte. *C. R. Soc. Biologie*, t. CXVII, p. 379.

mal une hypertrophie ganglionnaire, des nodules hépatiques et spléniques où l'examen histologique montrait une grande hypertrophie du tissu réticulo-endothélial avec gigantisme cellulaire, cellules mono et multinucléées rappelant la cellule de Sternberg. L'on constatait aussi ce polymorphisme cellulaire si caractéristique de la lymphogranulomatose maligne.

Ces résultats sont évidemment insuffisants pour asseoir une opinion définitive, car le Bacille de Koch et le virus filtrant tuberculeux peuvent se rencontrer dans des organismes sains. De plus les partisans de la théorie non tuberculeuse de la maladie de Hodgkin invoquent la discordance entre la malignité de cette maladie et la dégradation de virulence habituellement constatée pour le virus filtrant tuberculeux.

Mais il est certain aussi que nous ne connaissons pas toutes les causes qui peuvent influencer le pouvoir pathogène de ce virus dans un organisme déterminé. Et nous voyons de plus qu'il peut exister des formes de maladie de Hodgkin à évolution très lente.

Aussi il ne nous paraît pas impossible d'admettre l'existence d'une forme lymphogranulomateuse de la tuberculose puisqu'on admet déjà à côté des formes inflammatoires d'autres aspects peut-être néoplasiques (Courmont-Landouzy et Gougerot).

Quoi qu'il en soit il nous a paru intéressant de rappeler la possibilité de lésions lymphogranulomateuses malignes très localisées. Chez les coloniaux une adénite inguinale entraîne souvent le diagnostic clinique de bubon climatique alors même même qu'il n'y a pas de suppuration. Il n'est pas inutile de connaître la possibilité d'une évolution torpide et longtemps localisée de le maladie de Hodgkin. Des succès radiologiques ont été signalés dans la traitement des bubons climatiques. Certains de ces cas n'appartiendraient-ils pas à des formes très localisées de la lymphogranulomatose maligne, comme celui que nous rapportons ici.

LE TRAITEMENT DE LA LYMPHANGITE ENDÉMIQUE DES PAYS CHAUDS PAR LE CHLORHYDRATE DE SULFAMIDO-CHRYSOIDINE

Par H. FLOCH

Le traitement de la lymphangite endémique des pays chauds étant assez décevant, il nous a paru intéressant de signaler les résultats que nous avons obtenus à l'aide d'un composé chimique récemment préconisé contre les streptococcies, le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine ou Rubiazol.

Sans entrer dans la discussion sur la nature filarienne ou microbienne de l'éléphantiasis, remarquons que, pour ainsi dire, les seuls traitements médicaux employés sont dirigés contre les streptocoques : perchlorure de fer (suivant la méthode de Dubruel) métaux colloïdaux, vaccins, sulfarsénol.

Nous avons fréquemment employé au Moule (Guadeloupe) ces méthodes et n'avons pas eu l'impression d'une action bien nette des trois premières. Quant au sulfarsénol (sur lequel un article récent de Michel Seigneur (1) attire l'attention et qui est d'ailleurs couramment employé aux Antilles dans la lymphangite) il nous a donné de meilleurs résultats, mais, aussi, bien des échecs, quoique employé dès le début.

C'est pourquoi nous avons tout de suite essayé le Rubiazol ; nous l'avons employé uniquement dans les poussées fébriles de lymphangite, et dès leur début : dans toutes les streptococcies, il ne serait actif que dans les épisodes aigus, d'après les promoteurs de la méthode. Faisant avorter les crises lymphangitiques, il devrait s'opposer à l'évolution habituelle de l'éléphantiasis. Dans les cas anciens, évolutifs, il serait intéressant de l'employer d'une façon analogue à celle de Dubruel pour le perchlorure de fer.

Le traitement doit être continué après disparition des symptômes, pendant huit jours, sinon on peut observer des rechutes (obs. I) ; il doit être suffisant, six à huit comprimés par jour, l'action pouvant être nulle dans le cas contraire (obs. VII). Nous n'avons observé aucun inconvénient à l'emploi des doses précitées et n'avons employé comme traitement adjuvant que des badigeonnages iodés du placard érysipélateux, lorsque la peau était en bon état.

Notons qu'en examinant de nombreux cas de lymphangite endémique au Moule, deux d'entre eux nous ont frappé. Le premier est celui d'une femme qui, il y a de nombreuses années, à la suite d'un accouchement, compliqué de *phlegmatia alba dolens*, a commencé un éléphantiasis en relation évidente avec la phlébite. Le second est relatif à une femme présentant une quatrième poussée typique de lymphangite, au membre inférieur gauche, qui a disparue en laissant la place à une phlébite absolument classique comme symptomatologie et évolution. Dejou (2) a aussi signalé l'atteinte des veines dans des cas de lymphangite du cordon à la Guadeloupe. Ces deux observations quoiqu'ayant attiré notre attention sur les

(1) M. Seigneur. Du traitement de l'éléphantiasis. *Presse médicale*, 11 septembre 1935.

(2) L. Dejou. Constatations cliniques et opératoires sur la funiculite endémique à la Guadeloupe et sur l'existence de tumeurs inflammatoires du cordon par funiculophlébite adhésive. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 juin 1935.

atteintes veineuses dans la lymphangite nous ont incité à essayer le Rubiazol, médicament antistreptococcique, dans cette affection.

Voici les observations que nous avons recueillies :

Observation I. — Il s'agit d'un jeune homme de 16 ans n'ayant jamais eu de poussée lymphangitique. Il présente, avec une fièvre intense, une rougeur diffuse, face interne du bras droit, avec traînée de lymphangite. Le début remonte à 24 heures. Il prend six comprimés les 2 premiers jours ; les symptômes ayant alors disparu, il cesse tout traitement et, 3 jours après, présente de nouveau tous les signes du début. Le traitement est alors suivi 8 jours et la guérison devient définitive.

Observation II. — Une jeune fille de 15 ans a, depuis 48 heures, une poussée lymphangitique, avec placard érysipélateux, au mollet gauche, accompagnée de signes généraux intenses. La guérison est obtenue en 48 heures par le traitement suivant : 5 comprimés de rubiazol par jour les 4 premiers jours, 4 les 4 jours suivants, 2 badigeonnages iodés du placard érysipélateux.

Observation III. — Plusieurs poussées antérieures de lymphangite se sont terminées par des abcès chez une femme de 35 ans. Elle présente actuellement une poussée nouvelle datant de 48 heures, à la jambe gauche, accompagnée de frissons et de température à 40°. Le Rubiazol employé à la dose de 6 comprimés par jour pendant 8 jours amène un arrêt brusque dans l'évolution de cette poussée.

Observation IV. — Un homme, âgé de 55 ans, est atteint d'une quatrième poussée de lymphangite endémique, avec mauvais état général, frissons et fièvre. La jambe droite présente une rougeur diffuse, une traînée lymphangitique remonte à une adénite inguinale ; le début date de 3 jours. Le Rubiazol, à la dose de 6 comprimés par jour, amène la défervescence en 48 heures et la disparition rapide des signes locaux.

Observation V. — Plusieurs poussées précédentes de lymphangite ont laissé un léger éléphantiasis aux jambes, chez une femme de 44 ans. L'an dernier, elle a été traitée par le sulfarsénol. Elle présente actuellement une rougeur diffuse des 2 jambes sur le fond éléphantiasique, rougeur qui a débuté il y a 24 heures avec frissons et forte élévation de température. 2 badigeonnages iodés et 8 jours à 5 comprimés de rubiazol ont rapidement raison de cette poussée qui, la malade le reconnaît spontanément, a évolué d'une façon nettement plus favorable que les précédentes.

Observation VI. — Un jeune garçon de 13 ans a les 2 membres inférieurs (surtout le gauche) rendus difformes par l'éléphantiasis. Il présente fréquemment des poussées lymphangitiques fébriles sur la reproduction et l'évolution desquelles le perchlorure de fer a une action nulle. Depuis 48 heures une nouvelle poussée, intense, est survenue ; le traitement par le Rubiazol la fait avorter en 2 jours.

Observation VII. — Une nouvelle poussée de lymphangite, accompagnée de frisson et de fièvre, atteint une jeune fille de 16 ans qui en a déjà eu plusieurs lui laissant une peau infiltrée à la jambe droite. Le rubiazol lui est prescrit, mais, au bout de 48 heures, il n'y a aucune action notable.

La malade avoue n'avoir pris que deux comprimés par jour au lieu des 6 prescrits. Elle suit alors scrupuleusement l'ordonnance et l'amélioration survient en 24 heures.

En conclusion : Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, antistreptococcique chimique, employé à doses suffisantes et assez longtemps nous a donné de bons résultats dans le traitement de la lymphangite endémique des pays chauds ; il mérite d'être essayé, ne serait-ce que pour infirmer ou affirmer ces premiers résultats.

MÉMOIRES

ÉTUDE CLINIQUE D'UN CAS DE MÉNINGO-ENCÉPHALITE AU COURS DE LA SÉRO-VACCINATION ANTI-AMARILE

Méningite aiguë avec lymphocytose considérable, modifications de la réaction du benjoin colloïdal, épilepsie, narcolepsie et confusion mentale. Double poussée secondaire d'hypertension intra-cranienne. Guérison sans séquelles.

Par H DARRÉ et P. MOLLARET

L'expansion actuelle, prise à juste titre par la vaccination anti-amarile, nous paraît justifier la présentation à la Société de Pathologie Exotique du cas suivant. Il constitue le premier fait d'accident nerveux observé au laboratoire du professeur Pettit, au cours d'une pratique de séro-vaccination remontant à 1933.

Au point de vue clinique et de par les conditions d'observation, il constitue déjà un document d'un réel intérêt, puisqu'il présente le caractère, heureusement exceptionnel en pathologie humaine, de correspondre à une véritable méningo-encéphalite expérimentale. Par ailleurs, au point de vue du principe et de la sécurité d'une telle vaccination, cet accident a été l'occasion de recherches tendant à préciser l'étiologie réelle. Les documents étiologiques et microbiologiques correspondants seront exposés dans une seconde note de l'un d'entre nous avec la collaboration du docteur G. M. Findlay (de Londres).

Madame B... Jacqueline, âgée de 25 ans, devant partir en Afrique, est vaccinée le 17 octobre 1935, en même temps que son mari et avec le même vaccin et le même sérum.

L'examen préalable systématique n'avait pas permis de mettre en évidence de contre-indication quelconque; l'étude des antécédents était négative (le sujet n'a jamais fait de séjour aux colonies); l'examen des différents viscères ne décelait aucune anomalie; les urines ne contenaient ni sucre ni albumine; l'auscultation des poumons et du cœur était normale; la tension artérielle était de 14/7; les dernières règles étaient terminées depuis quelques jours; le poids était de 58 kg.

Le 17 octobre 1935, au début de l'après-midi, le sujet reçoit, à la cuisse gauche, une injection intra-musculaire de 14 cm³ 5 de sérum anti-amaril équin (n° 22.646).

Quatre heures plus tard, aucune réaction locale ni générale ne s'est manifestée; la température est de 37°6; le sujet reçoit, à la région deltoïdienne droite, une injection de vaccin (lot n° 26), dissout extemporanément dans 0 cm³ 3 d'eau distillée stérile.

Pendant la première semaine qui suivit cette vaccination, il faut noter un léger clocher thermique à 38° à la fin du deuxième jour, puis, au sixième jour, l'apparition d'une adénopathie inguinale bilatérale, mais prédominant à gauche, comprenant plusieurs ganglions un peu tuméfiés, un peu sensibles, durs, sans aucune périadénite ; ils régresseront en quelques jours sans laisser de traces.

Vers le huitième jour (24 octobre), se manifeste une réaction sérique banale, faite d'urticaire et de quelques arthralgies ; et température ne dépasse pas 37°8. Une potion au chlorure de calcium avait été prescrite systématiquement à partir du quatrième jour. On y ajoute de l'hyposulfite de soude (3 g. par jour) et de la rhoféine (1 g.).

Mais brusquement, le onzième jour, sans aucune reprise des accidents sériques, la température s'élève à 39°8 ; cette fièvre élevée ne s'accompagne tout d'abord d'aucun symptôme spécial, hormis une légère céphalée et une certaine inappétence. La température se maintient le soir à 39°7 et le lendemain matin (28 octobre) à 40°. Mais au début de l'après-midi, éclate subitement une crise convulsive généralisée, suivie d'une phase d'obnubilation assez profonde, dans laquelle l'un d'entre nous, appelé aussitôt, trouvera la malade. Son transfert à l'hôpital Pasteur est immédiatement décidé. La malade y arrive 1 heure plus tard, fait ses adieux à sa famille, marche pendant quelques pas, puis est brusquement terrassée par une nouvelle crise comitiale, typique, généralisée, avec cyanose de la face, écume aux lèvres, mais sans morsure de la langue, ni émission d'urines. La perte de connaissance est à nouveau complète pendant une 1/2 heure, puis elle fait place à un état de confusion mentale avec agitation.

L'examen montre l'existence d'un syndrome méningé net : la céphalée paraît vive et la malade semble la souligner en portant souvent la main au front ; la raideur de la nuque est nette ainsi que le signe de Kernig ; la raideur est plus discrète au niveau des membres inférieurs. On met facilement en évidence, d'autre part, une hyperesthésie cutanée et musculaire généralisée, ainsi que des réflexes de défense vrais de Guillain ; à noter enfin quelques troubles vaso-moteurs avec raie méningitique.

Par contre, l'examen neurologique ne permet de déceler qu'une seule anomalie objective : une abolition généralisée de tous les réflexes tendineux des membres, ainsi que celle du réflexe médio-pubien et des réflexes cutanés-abdominaux. Le réflexe cutané plantaire, difficile à rechercher par suite de l'hyperésthésie, se fait indiscutablement en flexion des deux côtés. Il n'existe aucune paralysie des membres, aucun trouble pyramidal, aucune ataxie, aucun signe de déficit cérébelleux. L'examen des nerfs craniens est strictement négatif ; en particulier il n'existe ni paralysie oculaire, ni modifications des réflexes pupillaires

L'examen viscéral est également négatif. La température est à 39°8 ; le pouls bat à 128. L'examen des urines, pratiqué sur le champ, ne décèle ni sucre, ni albumine.

On fait immédiatement une ponction lombaire qui montre :

Liquide clair, mais non eau de roche.

Pression : 70 cm³ d'eau, au manomètre de Claude, en position couchée.

Albumine : 0 g. 50.

Cellules : 416 par millimètre cube, à la cellule de Nageotte ; le culot de centrifugation décèle une prédominance des lymphocytes (72 0/0), contre 28 0/0 de polynucléaires non altérés.

Réaction de Pandy : négative.

Réaction du benjoin colloïdal : 111002222100000.

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Colorations au bleu, au Gram et au Ziehl : pas d'éléments figurés.

Des cultures et des inoculations sont également pratiquées ; il en est fait de même avec le sang prélevé par ponction veineuse.

La malade prend 0,10 g. de gardénal à 18 heures, puis la même dose à 23 heures. Elle absorbe un demi-litre de citronnade pendant la nuit ; la première moitié de celle-ci est assez agitée.

Le 29 octobre, au matin, la malade repose calme, dans un état de somnolence profonde. On peut cependant l'en tirer passagèrement par des excitations fortes ; elle ne répond alors aux questions que par quelques monosyllabes et dans l'ensemble les réponses n'ont guère de sens. A certains moments, elle s'agite, se débat même, paraissant en proie à un violent cauchemar, puis peu à peu elle retombe dans son état de narcolepsie. Aucune crise convulsive ne s'est reproduite.

Au point de vue objectif, on constate les mêmes signes méningés et la même abolition des réflexes tendineux ; par contre il n'existe toujours aucun signe de lésions nerveuses en foyer.

La température reste aussi élevée : 39°7 le matin et 40°2 le soir ; le pouls est légèrement dissocié à 100-104 ; la respiration est lente, irrégulière, présentant, par moment, quelques phases d'apnée. Les boissons sont acceptées facilement le matin, difficilement le soir, mais il n'existe aucun trouble de la déglutition. Les urines sont assez abondantes, 1500 cm³ ; leur teinte est normale ; elles ne contiennent ni sucre, ni albumine. Par contre, la constipation s'avère opiniâtre, les lavements eux-mêmes ne ramènent pas de selles.

L'examen de sang donne les chiffres suivants :

Hématies	4.620.000	
Leucocytes	21.600	
Polynucléaires.	78	o/o
Lymphocytes	13	o/o
Moyens et grands mononucléaires . .	9	o/o

On ramène la dose de gardénal de 0,20 à 0,10 g. et on donne, par la bouche, 1 g. d'urotropine et XX gouttes d'adrénaline.

La nuit suivante est assez bonne, sans crises convulsives, mais à deux reprises la malade a uriné inconsciemment.

Le 30 octobre, l'état est identique. Même narcolepsie, même confusion mentale, même absence de symptômes neurologiques. Les signes méningés sont peut-être un peu atténués, sauf l'hyperésthésie généralisée ; la température reste à 39°7 le matin et 39°6 le soir : le pouls est en rapport, à 116 ; la tension artérielle est de 11,5-7 ; la respiration présente toujours des irrégularités. L'examen des poumons est négatif ; le foie n'est ni modifié de volume ni douloureux ; la rate n'est ni palpable, ni percutable ; les urines sont toujours assez abondantes ; elles contiennent peut-être des traces minimes d'albumine. Pour la première fois les lavements ramènent une selle.

On pratique à nouveau une prise de sang pour hémocultures et inoculations, ainsi qu'une nouvelle ponction lombaire, dont les résultats sont les suivants :

Liquide clair.

Pression : impossible à mesurer à cause de l'agitation de la malade.

Albumine : 0,55 g.

Cellules : 161,6 par millimètre cube, dont 75 o/o de lymphocytes,

23 o/o de polynucléaires non altérés et 2 o/o de grands mononucléaires.

Réaction de Pandy : légèrement positive.

Réaction du benjoin colloïdal : 1100022222100000. De nouvelles inoculations sont pratiquées avec le liquide céphalo-rachidien.

On donne une dernière prise de gardénal (0,05 g.) et les mêmes doses d'urotropine et d'adrénaline ; on commence de plus une série d'injections intraveineuses de salicylate de soude (1 g.).

La nuit se passe dans un calme relatif, mais sans sommeil réel ; des paroles inarticulées sont prononcées sans suite ; les mains sont animées de mouvements continuels ; des mictions involontaires se produisent à plusieurs reprises.

Le 31 octobre, l'état reste toujours sensiblement comparable : mêmes alternatives de narcolepsie et de confusion mentale, avec mouvements fréquents et loquacité incohérente. Le lait, les tisanes sont prises facilement ; à plusieurs reprises les urines sont émises inconsciemment ; une petite selle est obtenue par lavement.

La température persiste à 40° le matin, à 39°7 le soir ; le pouls bat à 120, régulier. L'examen viscéral est toujours négatif.

Au traitement précédent, on ajoute un abcès de fixation de la cuisse.

La nuit est comparable à la précédente, sauf que la respiration est, par moment, très bruyante.

Le 1er novembre, se produit une chute thermique (température de 39°8 le matin et 38°9 le soir). Le lendemain, cette chute thermique s'accentue (38°8 le matin et 37°7 le soir) ; parallèlement le pouls tombe de 120 à 102. Cependant la narcolepsie et la confusion mentale persistent aussi intenses, sauf peut-être en fin de journée ; à ce moment la malade semble s'efforcer, à plusieurs reprises, de répondre aux questions, mais ne parvient à prononcer que quelques paroles sans signification. On suspend les injections de salicylate de soude en conservant le reste du traitement.

Le 3 novembre, la température reste à 37°7 et 37°, le pouls à 84. La malade est peut-être un peu moins somnolente, mais ne peut parler et ne semble pas reconnaître les membres de sa famille. L'abcès de fixation commence à se collecter, mais en plusieurs points.

Pendant les jours suivants la malade reprend peu à peu conscience et répond aux questions. On constate alors qu'il n'existe aucun élément aphasique réel, mais une amnésie complète en ce qui concerne toute la période de la maladie.

Du 4 au 7 novembre se manifeste une petite reprise thermique, ne dépassant que légèrement 38° ; elle est liée à l'évolution de l'abcès de fixation, incisé le 4, mais qui se collecte mal et mettra longtemps à s'évacuer et à se cicatriser. On réduit la dose d'urotropine à 0 g. 50 à partir du 9 novembre.

La convalescence est lente, l'appétit est nul et l'on doit insister avec énergie pour obtenir une reprise minime de l'alimentation ; on commence une cure stimulante par la strychnine (4 mmg. par jour).

Mais du 10 au 13 novembre, se manifeste à nouveau une céphalée continue, diffuse, souvent violente, arrachant même, par moment, des plaintes à la malade qui refuse de parler et chasse même sa famille ; à plusieurs reprises se produisent des vomissements. L'apyrexie est cependant absolue. Par ailleurs ne se manifeste aucun symptôme méningé, ni neurologique. On supprime l'urotropine, on continue la strychnine et l'on reprend, pendant trois jours, les injections intraveineuses de salicylate de soude.

A partir du 14 novembre les symptômes précédents s'atténuent et la

malade entre franchement en convalescence, commençant à se lever le 16 novembre. On constate alors la réapparition progressive de tous les réflexes tendineux. La strychnine est remplacée, le 18 novembre, par du glycérophosphate de chaux. Finalement la malade quitte l'Hôpital Pasteur le 21 novembre.

Cependant la guérison ne devait pas encore être immédiate. Après des progrès continus pendant quelques jours, la malade est reprise, à la fin de novembre, par une céphalée vive, déclenchée par les changements de position et la station debout. Au lit, dans l'immobilité, la malade ne souffre pas ; vient-elle à se déplacer, à se lever, qu'elle est prise d'une céphalée rapidement croissante, entraînant bientôt des plaintes, des gestes d'impatience ; souvent à ce moment se produisent des vertiges et des vomissements impérieux, faciles, en fusée. Aucun médicament ne parvient à calmer cette céphalée.

L'examen ne met en évidence aucun signe neurologique, en particulier aucun signe labyrinthique ; par contre on peut noter un certain degré de ralentissement du pouls et de la respiration ; il existe peut-être même une légère diminution de l'acuité visuelle car la lecture est gênée ; l'examen du fond d'œil montre une certaine dilatation des veines. L'examen viscéral est strictement négatif et la température est normale. Dans ces conditions, on prescrit un traitement dirigé contre l'hypertension intra-cranienne et comportant des injections intraveineuses de sérum glucosé hypertonique et des lavements concentrés au sulfate de magnésie. Peu à peu, en une semaine, les troubles s'atténuent et, après un stade transitoire de douleurs radiculaires au niveau du plexus brachial et cervical du côté gauche, la guérison s'affirme enfin définitive. En décembre la malade a repris son activité normale et en janvier elle est partie pratiquer en Suisse les sports d'hiver.

*
* *

Tels sont les documents cliniques recueillis chez cette malade. Sur le seul terrain clinique, l'analyse d'une telle observation, permet déjà, croyons-nous, de dégager certaines données intéressantes.

Pouvons-nous tenter tout d'abord une interprétation physiopathologique? A ce point de vue les accidents relèvent indubitablement d'une méningo-encéphalite. L'atteinte méningée est évidente et un ensemble riche de symptômes la soulignait : céphalée, constipation, raideur de la nuque, signe de Kernig, hyperésthésie cutanée, troubles vaso-moteurs, réflexes de défense vrais.

La ponction lombaire en donna une éclatante confirmation : forte hypertension, hyperalbuminose moyenne (avec globulines pathologiques), hypercytose considérable surtout lymphocytaire, modifications très intenses de la réaction du benjoin colloïdal.

La participation encéphalique exigerait peut-être une discussion plus fouillée. En effet, la confusion mentale est, somme toute, banale dans les méningites ; de plus nous pouvons affirmer que la malade ne fut jamais dans un coma réel. Par ailleurs tout symp-

tôme de lésion encéphalique en foyer fit réellement défaut. On pourrait tout au plus discuter les deux crises convulsives qui marquèrent le début de l'affection ; mais leur fugacité montre déjà qu'elles relevaient, non d'un foyer lésionnel, mais de l'hypertension intra-cranienne ; elles traduisirent sans doute l'irritation corticale de cette zone hypersensible qu'est la circonvolution prérolandique. De même l'abolition généralisée des réflexes tendineux peut être rattachée avec vraisemblance à l'hypertension intra-cranienne; on ne saurait invoquer, en effet, une atteinte simultanée de tous les neurones moteurs périphériques ; l'aréflexie était strictement solitaire et tout élément paralytique ou atrophique fit défaut ; le caractère transitoire est un argument confirmatif ; enfin, une telle éventualité est bien connue en neurologie, spécialement dans certaines tumeurs cérébrales, et traduit la souffrance des racines postérieures du fait de l'hypertension.

Rappelons également combien furent respectées toutes les fonctions végétatives, fait démontrant l'intégrité des régions hypothalamique et diencéphalique. Tout au plus pourrait-on retenir l'intensité de la narcolepsie avec tendance à l'inversion du rythme du sommeil, et discuter une lésion de la paroi postérieure du III^e^ ventricule ; en réalité il est bien plus vraisemblable que l'hypertension intra-cranienne retentissait particulièrement sur le III^e^ ventricule et ce fait est également notoire en matière d'altérations pathologiques de la sécrétion et de la circulation du liquide céphalo-rachidien.

Dans ces conditions, il ne reste plus guère de symptômes permettant d'envisager qu'un facteur encéphalitique proprement dit ait joué un rôle important. Le substratum physio-pathologique essentiel nous paraît résider dans l'atteinte méningée avec troubles sécrétoires ou circulatoires du liquide céphalo-rachidien.

Un dernier groupe de faits nous obligent à souligner ces troubles de l'hydraulique intra-cranienne, car ils sont les seuls à pouvoir expliquer, croyons-nous, les symptômes ultérieurs, observés à deux reprises alors que la période aiguë de l'affection était déjà largement dépassée. Déjà une première fois, avant la sortie de l'hôpital, puis une seconde fois, à la fin de novembre, la malade fut prise de céphalées continues, avec vertiges, vomissements, bradycardie, bradypnée, légère baisse de la vue et légères dilatations veineuses au niveau du fond d'œil ; le tout fut amélioré par le drainage sous-arachnoïdien indirect. Tout ceci traduit avec vraisemblance de nouvelles phases d'hypertension intra-cranienne. Nous avions craint, un moment, qu'il n'y eut à la base de ceci, un obstacle à la circulation même du liquide céphalo-rachidien, par exemple une cicatrice méningée évolutive, obstruant progressivement les trous de Magendie et de Luschka. Mais le caractère transi-

toire plaide contre une telle hypothèse et suggère au contraire celle de troubles de la sécrétion, relevant par exemple d'une altération fonctionnelle passagère des plexus choroïdes des différents ventricules. Au total, l'affection de notre malade paraît correspondre à une agression portant essentiellement sur les méninges et leurs annexes.

Pouvons-nous aborder également, sur le terrain clinique, le problème étiologique ? Nous tenons à demeurer réservés à ce point de vue. Cependant certains points méritent d'être rappelés.

Il est évident que, dès le début des accidents, notre premier sentiment avait été de les attribuer au virus amaril. Cependant nous avions tenu à discuter toutes les hypothèses.

Le rôle d'accidents sériques ne saurait être retenu un seul instant. Celui d'une coïncidence resterait une hypothèse purement gratuite. En pratique, le problème s'est d'emblée limité pour nous à deux alternatives : virus amaril ou virus spontané inconnu de souris transmis en même temps.

Seuls des arguments microbiologiques peuvent être décisifs, et une autre communication exposera ceux que nous avons cherché à recueillir. Du tableau de l'affection retenons cependant quelques faits.

L'hypothèse de la nature amarile des accidents aurait pu tirer argument de symptômes éventuels de souffrance viscérale. Or, il est certain qu'à ce point de vue rien n'a jamais permis de soupçonner la moindre atteinte hépatique ou rénale ; en particulier l'existence de l'albuminurie fut recherchée dès le premier jour et avec le plus grand soin ; cette recherche fut pratiquement vaine car on ne discuta qu'une fois, vers le quatrième jour, la possibilité de traces d'albumine. Nous tenons à souligner nous-mêmes que ce fait négatif n'a, par contre, aucune valeur absolue. On est parfaitement en droit d'envisager le rôle d'un virus amaril à neurotropisme pur.

Retenons également les résultats de l'examen du sang ; l'accord tend à se faire actuellement sur le fait que, dans la fièvre jaune, la formule sanguine habituelle correspond à une leucopénie avec neutropénie. Or chez notre malade fut constatée une leucocytose importante, supérieure à 20.000, et avec polynucléose marquée.

Retenons surtout, en terminant, un facteur, pour nous très important, celui de la durée d'incubation. En effet les accidents éclatèrent au 11e jour. Or l'incubation normale de la fièvre jaune, comme celle des accidents réellement amarils décrits par certains au cours de la vaccination, est en moyenne de 5 à 6 jours. La différence va donc du simple au double. Sans accorder à cette constatation une valeur absolue, il y a là néanmoins un argument qui doit retenir sérieusement l'attention.

La conclusion est donc que, sur le seul terrain clinique, il y avait quelques raisons de douter de la nature amarile de cette méningite aiguë lymphocytaire et de poser l'hypothèse de la présence d'un virus spontané de la souris dans le matériel de vaccination.

Hôpital Pasteur et Laboratoire de M. le Prof. Pettit.

ÉTUDE ÉTIOLOGIQUE ET MICROBIOLOGIQUE D'UN CAS DE MÉNINGO-ENCÉPHALITE AU COURS DE LA SÉRO-VACCINATION ANTI-AMARILE

Par P. MOLLARET,
avec la collaboration de G. M. FINDLAY (Wellcome Bureau of Scientific Research).

Le cas de méningo-encéphalite décrit dans la communication précédente a été l'occasion de recherches et d'hypothèses, que nous considérons comme un devoir d'exposer de la façon la plus complète. Disons cependant nettement que nous nous interdirons toute conclusion ferme, car plusieurs faits demeurent encore inexplicables pour nous ; mais certains détails nous paraissent susceptibles de fournir quelques indications concernant la technique de la vaccination anti-amarile.

Un premier point, très troublant mais d'interprétation très délicate, doit tout d'abord être souligné, et il expliquera l'importance que nous allons accorder aux vérifications concernant l'activité du vaccin et le pouvoir protecteur du sérum, employés dans ce cas.

Le lot de vaccin n° 26 fut appliqué à deux séries différentes de sujets. Il servit, d'une part, à vacciner à Londres, en août 1935, six personnes, qui reçurent 0 cm³ 5 de vaccin et 0 cm³ 5 (par kilogramme) de sérum immun d'origine humaine. A part une légère réaction fébrile, trente ou trente-six heures après la vaccination, aucun de ces sujets ne présenta le moindre phénomène pathologique. D'autre part, le pouvoir protecteur de leur sang fut trouvé suffisant, trois ou quatre semaines plus tard.

C'est après un intervalle de deux mois, que le vaccin n° 26, fut utilisé à Paris. Mme B... et son mari furent les premiers à le recevoir, associé à une injection de sérum anti-amaril de cheval. La semaine suivante, deux autres sujets furent vaccinés avec le même vaccin et le même sérum (tous deux injectés dans les mêmes proportions). Or ces quatre personnes présentèrent, après la même incubation, des réactions anormales. Mme B... commença, au douzième jour, la maladie décrite précédemment. Son mari, qui n'avait fait aucune réaction sérique, présenta à la même date tardive, une fièvre, atteignant 39°7, ne durant que trente-six heures,

ne s'accompagnant d'aucun symptôme, en particulier d'aucun phénomène nerveux. Le troisième sujet, Mme D..., âgée de 22 ans, fut atteinte de quelques accidents sériques bénaux à la fin de la première semaine, puis, au quatorzième jour, la température s'éleva à 40° et resta en plateau à ce chiffre pendant huit jours. Là encore, cette fièvre demeura strictement solitaire; tout symptôme d'atteinte viscérale fit défaut, en particulier les urines ne continrent jamais d'albumine, même à l'état de traces. Par ailleurs, aucun symptôme nerveux ne put être mis en évidence, au point que cette jeune femme ne consentit à garder la chambre que par raison, refusant même de demeurer au lit et de restreindre spécialement son alimentation. Il ne fut pas question de pratiquer, chez elle, une ponction lombaire; par contre l'hémoculture comme l'inoculation du sang à la souris demeurèrent négatives. Le quatrième sujet enfin, M. D..., qui ne présenta également aucun accident sérique, fut pris, au treizième jour, d'une fièvre atteignant 40°, ne durant que deux jours et ne s'accompagnant là encore, d'aucune autre manifestation morbide.

De tout ceci résulte donc une première constatation importante : les quatre sujets vaccinés à Paris, dans la deuxième quinzaine d'octobre avec le vaccin n° 26, firent tous, et après la même incubation, des accidents fébriles : fièvre solitaire et brève chez deux d'entre eux, fièvre solitaire mais prolongée chez le troisième, fièvre prolongée avec méningite chez Mme B... La liste des effets, chez l'homme, du vaccin n° 26 s'arrête là, car dès qu'éclata la maladie de Mme B..., vaccinée la première, l'utilisation de ce lot de vaccin fut évidemment suspendue.

Complétons enfin les résultats de ces quatre vaccinations, en disant que tous ces sujets s'avérèrent ultérieurement vaccinés de façon normale (seul M. B... présenta un taux d'anticorps un peu faible). Le pouvoir protecteur de tous ces sérums fut titré à Paris et à Londres. Voici, à titre d'exemples, les chiffres obtenus à Londres (le premier chiffre indique le nombre de souris ayant succombé, le second le nombre des souris inoculées).

Noms	Dilutions du sérum					Contrôle
	1/32e	1/64e	1/128e	1/256e	1/512e	
Mme B...	1/6	0/6	0/6	0/6	4/6	5/6
M. B...	0/6	3/6	5/6	6/6	6/6	5/6
Mme D...	1/6	0/6	0/6	0/6	3/6	6/6
M. D...	0/6	0/6	0/6	1/6	2/6	6/6

Ces résultats apparaissent concordants ; tous les sujets vaccinés à Paris, comme ceux vaccinés à Londres, répondirent, à l'injection du vaccin n° 26, par l'élaboration d'anticorps contre le virus de la fièvre jaune. Mais pourquoi ceux vaccinés à Paris, à l'inverse des sujets vaccinés deux mois auparavant, présentèrent-ils des réactions tardives ? Ne convenait-il pas d'incriminer une variation d'activité du vaccin ou du sérum ? Précisons, alors, les caractéristiques de ceux-ci.

Le vaccin n° 26 fait partie d'une série de lots de vaccin fabriqués en juillet 1935, à Paris et à Londres, pour assurer les besoins de la mission, décidée assez rapidement, du Dr G. J. Stéfanopoulo en A. E. F., et pour permettre de continuer, en son absence, la vaccination au laboratoire du Prof. Pettit. La préparation de tous ces vaccins fut identique. Le lot n° 26 fut préparé à partir de cerveaux de souris inoculées avec du virus neurotrope de la souche dite française, ayant subi 148 passages chez la souris. Les cerveaux furent broyés dans du sérum humain normal stérile, filtrés à travers le filtre Seitz E. K., congelés et desséchés par doses de 0 cm³ 5. Le contenu de différentes ampoules, redissout dans l'eau distillée, fut trouvé bactériologiquement stérile. Dilué dans le sérum physiologique et inoculé par voie intracérébrale, à la dose de 0 cm³ 03, il tuait la souris jusqu'à une dilution atteignant le millionième. Il fut injecté à Mme B..., le 17 octobre 1935, donc trois mois après sa préparation. Après l'éclosion des accidents chez Mme B..., le vaccin fut titré à nouveau à Paris, puis à Londres, et la dilution active limite (au quatrième mois d'âge du vaccin), trouvée à Paris, fut le demi millionième, et à Londres le millionième. L'activité du virus n'avait donc pas sensiblement varié.

Le sérum anti-amaril, utilisé à la dose de 2 cm³ 5 par kilogramme, était le même sérum d'origine équine, qui avait servi aux vaccinations pratiquées, sans le moindre incident, pendant les mois précédents. En novembre 1935, son pouvoir protecteur fut également titré et la protection fut trouvée parfaite pour une dilution au 1/128e, douteuse pour une dilution au 1/256e.

Théoriquement, l'activité du vaccin et du sérum satisfaisaient aux conditions que l'on exige dans la séro-vaccination anti-amarile. L'origine des accidents n'avait donc pas pour base une variation imprévue de la virulence du vaccin ou du pouvoir protecteur du sérum.

Un facteur pourrait, peut-être, faire l'objet d'une remarque, il s'agit du rôle éventuel et partiel des accidents sériques. Il est à noter, en effet, que les sujets vaccinés à Londres, avaient reçu du sérum immun d'origine humaine et ne firent aucune réaction sérique. D'autre part, des quatre sujets vaccinés à Paris, seules les deux

femmes firent des accidents sériques et présentèrent ultérieurement des accidents fébriles prolongés. Au contraire, les deux hommes, qui ne présentèrent qu'une fièvre infiniment plus brève, avaient été indemnes de toute réaction sérique préalable. Peut-être ce facteur pourrait-il jouer un rôle occasionnel, par exemple en modifiant temporairement la protection de la barrière dite hémato-encéphalique. Mais les accidents sériques ne sauraient évidemment pas suffire à expliquer ni l'ensemble de la symptomatologie observée, ni la nature de l'agent infectieux en cause.

* * *

Toutes les conditions précédentes étant définies, tentons d'aborder le problème de la nature même des manifestations morbides proprement dites, et en particulier celle de la méningite de Mme B.

Notre première tendance avait été, évidemment, d'incriminer le virus amaril neurotrope, et nous pensions rencontrer là le premier cas, au laboratoire du Pr. Pettit, de méningo-encéphalite amarile, cas analogue aux quelques faits déjà brièvement signalés dans la littérature scientifique. La nature amarile de ces accidents est généralement admise et l'exaltation du neurotropisme de ce virus, entretenu par passages dans le cerveau de la souris, paraît en fournir l'explication logique. Ceci fait comprendre pourquoi nos inoculations initiales furent essentiellement pratiquées dans le but de mettre en évidence le virus amaril dans les humeurs de notre malade.

Nous savions parfaitement que ce virus n'avait jamais pu être retrouvé chez les sujets ayant fait de tels accidents, mais nous nous trouvions dans des conditions d'observation exceptionnellement favorables par leur précocité, et il nous était permis de penser que nous allions, précisément peut-être, apporter cette confirmation.

Dans l'heure même d'arrivée de Mme B. à l'Hôpital de l'Institut Pasteur, nous avions prélevé le sang et le liquide céphalo-rachidien et inoculé chacun d'entre eux, par voie intracérébrale, à deux groupes de six souris. Quarante-huit heures plus tard, les mêmes prélèvements et les mêmes inoculations furent pratiqués à nouveau. Des cultures de ces humeurs avaient été faites parallèlement sur différents milieux et se montrèrent bactériologiquement stériles. Mais, contrairement à notre attente, les différents lots de souris ne présentèrent pas de symptômes encéphalitiques dans les délais habituels. Seuls, dans le lot de souris inoculées avec le sang du premier jour, deux animaux manifestèrent, mais cela à une date très tardive, au 14e et au 17e jour, quelques symptômes nerveux, en particulier des spasmes cloniques des membres postérieurs, détendant brusquement l'animal. Ces deux souris furent sacrifiées et leurs cerveaux inoculés

par voie intracérébrale et sous-cutanée à d'autres lots de souris. Ce second passage ne fut pas très fructueux, car trois animaux seulement parurent malades, l'un fut sacrifié pour un troisième passage et les deux autres guérirent. Le troisième, puis le quatrième passages furent comparables, mais le cinquième échoua complètement. D'autre part, les inoculations faites à partir du liquide céphalo-rachidien du 28 octobre, puis celles faites avec le sang et le liquide céphalo-rachidien du 30 octobre, furent d'emblée négatives.

Par ailleurs, le 4 novembre, dès le début de la collection de l'abcès de fixation, mais avant toute ouverture à la peau, nous prélevâmes du pus qui fut inoculé au cobaye, par voie sous-cutanée. Quatre jours plus tard, un ganglion devenait perceptible chez cet animal, dans l'aine correspondant au point d'inoculation. Ce ganglion fut prélevé aseptiquement et inoculé au cobaye, au singe (*Macacus rhesus*), et à la souris (voies intracérébrale et sous-cutanée). Aucun de ces animaux ne développa de symptôme anormal. Par contre, le même cobaye présenta, le 9 novembre, des symptômes d'encéphalite : raideurs diffuses, spasmes d'extension des membres et crises convulsives généralisées. Son cerveau fut prélevé et inoculé au *Macacus rhesus*, au cobaye, et à la souris, par voie intracérébrale. Tous ces animaux moururent rapidement, mais les cultures et les examens directs révélèrent la présence de germes pyogènes, en particulier d'un pneumocoque. Toute cette série d'inoculations, à partir de l'abcès de fixation, nous paraît donc perdre toute signification pratique.

Dans ces conditions, le seul résultat réellement acquis, dans nos inoculations, était négatif : c'était l'échec certain de la mise en évidence du virus amaril dans les humeurs de notre malade. Nous aboutissions ainsi à la même constatation négative que ceux qui avaient déjà observé des accidents de ce genre, et cela malgré les conditions d'observation favorables, déjà soulignées.

C'est alors que cette constatation négative, jointe aux constatations cliniques faites pendant le cours de la méningite de Mme B., rapprochée enfin de cet argument, non négligeable à nos yeux, de la longueur constante de l'incubation des accidents (deux fois plus longue que celle des accidents de vaccination indiscutablement dus au virus amaril, et que celle de la fièvre jaune spontanée), tous ces arguments, microbiologique, clinique et chronologique, nous suggérèrent une hypothèse radicalement différente et qu'il nous paraît nécessaire de discuter maintenant.

*
* *

N'est-on pas en droit d'envisager, chez une souris servant à la préparation du vaccin, l'existence d'ultra-virus neurotropes, plus

ou moins inapparents chez cet animal, mais susceptibles de résister, comme le virus amaril, aux différents temps de la préparation du vaccin et susceptibles d'être pathogènes pour l'homme ?

Telle est la raison qui nous a fait rechercher les documents déjà acquis concernant les ultra-virus neurotropes spontanés de la souris. Leur existence est indiscutable et leur nombre probablement grand. On peut déjà tirer argument, à ce point de vue, de la fréquence des inclusions, colorables par la méthode de Mann, dans les cerveaux de souris saines en apparence, inclusions particulièrement étudiées par Nicolau. Or, parmi les ultra-virus déjà connus de la souris et que nous n'avons nullement l'intention de dénombrer ici, il en est un que nous avions pensé pouvoir assez légitimement soupçonner. Ce virus fait d'ailleurs actuellement l'objet d'études, que nous croyons d'un réel intérêt en pathologie humaine, spécialement en ce qui concerne le problème de méningites aiguës lymphocytaires bénignes ; ces études ne sauraient être détaillées ici. Disons seulement que ce virus vient, semble-t-il, d'être découvert par différents auteurs et à partir de sources très différentes. Il a été trouvé d'une part, à l'occasion de recherches sur l'encéphalite épidémique de Saint-Louis, aux Etats-Unis, par Armstrong, avec Lillie (1), puis avec Wooley (2), enfin avec Dickens (3) ; ces auteurs ont conclu que ce virus pouvait être isolé, chez l'homme, dans quelques cas de maladie spontanée revêtant le type d'une méningite aiguë lymphocytaire curable : il a pu être mis en évidence dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, au début même de l'affection. Traub (4) semble avoir rencontré le même agent, à l'occasion de recherches sur l'encéphalo-myélite équine et le hog-choléra, mais chez des souris saines en apparence. Un virus analogue a été découvert à Londres, d'une part chez des sujets humains atteints d'une méningite lymphocytaire bénigne, et d'autre part chez des souris capturées dans la nature, mais saines en apparence [Findlay (5)]. Ces différentes souches de virus paraissent pou-

(1) Armstrong et Lillie. Experimental lymphocytic chorio meningitis of monkeys and mice produced by a virus encountered in study of the 1933 Saint-Louis encephalitis epidemic. *Public Health Reports*, 1934, XLIX, n° 35, pp. 1018-1027.

(2) Armstrong et Wooley. Studies on the origin of a newly discovered virus which causes lymphocytic chorio-meningitis in experimental animals. *Public Health Reports*, 1935, L, n° 16, pp. 537-541.

(3) Armstrong et Dickens. Benign lymphocytic chorio-meningitis (acute aseptic meningitis). *Public Health Reports*, 1935, L, n° 25, pp. 831-842.

(4) Traub. A filterable virus recovered from white mice. *Science*, 1935, LXXXI, n° 2099, pp. 298-299.

(5) Findlay. Sections illustrating lymphocytic chorio-meningitis, a new virus disease of mouse and man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1936, XXIX, p. 358.

voir être actuellement considérées, avec vraisemblance, comme identiques. Inoculées, par voie intra-cérébrale, au singe, au cobaye, à la souris, elles ont toutes déterminé une maladie atteignant essentiellement les méninges et les plexus choroïdes. Le siège des lésions anatomiques est extrêmement comparable chez ces différents animaux, et histologiquement, il s'agit toujours d'une infiltration des méninges corticales, des parois ventriculaires et des plexus choroïdes (surtout ceux des III[e] et IV[e] ventricules) par des cellules rondes : lymphocytes et mononucléaires. Chez le singe et le cobaye, l'affection est ordinairement mortelle ; chez la souris, au contraire, la virulence est nettement moindre ; il semble même que l'infection puisse revêtir une forme inapparente. Par ailleurs, ce virus présente des caractéristiques qui lui permettent de résister, comme le virus amaril, aux différents traitements que subissent les cerveaux de souris destinés à la fabrication du vaccin contre la fièvre jaune : il résiste très longtemps aux basses températures, alors qu'il est détruit par 20 minutes de chauffage à 55° ; il traverse le filtre Berkefeld, mais peut-être pas le filtre Seitz E. K. Toutes ces raisons légitimaient, nous semble-t-il, une discussion de son rôle éventuel dans le cas de la méningite si particulière de Mme B... Certains détails, comme l'existence de crises épileptiques au début chez le sujet, et celle de spasmes cloniques des membres postérieurs chez l'animal, peuvent être retenus, de même que celle d'une leucocytose à 20.000 éléments, avec polynucléose.

Malheureusement, il nous est impossible de pousser très loin cette hypothèse, car nos inoculations initiales n'avaient pas été dirigées dans ce sens. Il eut fallu s'adresser aux animaux de choix que sont le singe et le cobaye, et non à la souris, animal moins sensible. On pourrait envisager que le début d'une transmission en série, chez la souris, obtenue par nous à partir du sang du premier jour, correspond à un fait de ce genre. Mais nous nous interdisons formellement une telle affirmation.

Nous devons signaler cependant le fait suivant. Le 5 novembre 1935, nous avions inoculé deux *Macacus rhesus* (n[os] 94 et 95), avec une dose du vaccin n° 26, par voie sous-cutanée et sans adjonction de sérum anti-amaril. Or, ces deux animaux furent l'objet des constatations suivantes. D'une part, il fut possible de retrouver, dans leur sang, du virus amaril circulant au troisième jour, et leur sérum acquit des propriétés immunisantes dans des délais et à des taux normaux (1/128[e]). Mais, d'autre part, ces deux macaques présentèrent, à partir du treizième jour (n° 94), du quatorzième jour (n° 95), des symptômes nerveux : agitation (l'animal ayant l'air halluciné), raideurs, refus d'alimentation. La ponction lombaire donna, à la date du 19 novembre, les résultats suivants :

Macacus rhesus n° 94 :

Albumine : 0 g. 40 ;
Cellules : 328 par millimètre cube (dont 80 o/o de lymphocytes) ;
Réaction de Pandy : négative ;
Réaction du benjoin colloïdal : 0110012220000000.

Macacus rhesus n° 95 :

Albumine : 0 g. 35 ;
Cellules : 430 par millimètre cube (dont 85 o/o de lymphocytes) ;
Réaction de Pandy : négative ;
Réaction du benjoin colloïdal : 0110022210000000.

Les inoculations à la souris de ces liquides céphalo-rachidiens furent négatives.

Secondairement, les symptômes cliniques s'atténuèrent, en une dizaine de jours, et le liquide céphalo-rachidien, examiné 45 jours plus tard, donnait les résultats suivants :

Macacus rhesus n° 94 :

Albumine : 0 g. 20 ;
Cellules : 27 par millimètre cube (lymphocytes) ;
Réaction de Pandy : négative ;
Réaction du benjoin colloïdal : 0000021000000000.

Macacus rhesus n° 95 :

Albumine : 0 g. 25 ;
Cellules : 17,4 par millimètre cube (lymphocytes) ;
Réaction de Pandy : négative ;
Réaction du benjoin colloïdal : 0000002000000000.

Comme chez notre malade, l'injection du vaccin n° 26, a déterminé, chez ces deux animaux, après une incubation longue, une méningite lymphocytaire curable. Mais de cette constatation nous ne voulons tirer également aucune conclusion plus précise.

Un dernier argument aurait pu cependant plaider en faveur du rôle du virus de la méningite de la souris, chez nos vaccinés et chez ces deux singes. Il semble, en effet, que le sérum des hommes et des animaux atteints de méningite lymphocytaire bénigne, présente des propriétés neutralisantes vis-à-vis des différentes souches, actuellement isolées, de ce virus. Quoique la démonstration de ce fait exige d'être confirmée, nous avons tenu à éprouver le sérum de nos sujets et de nos singes. Le résultat fut négatif vis-à-vis des deux souches anglaises et vis-à-vis de la souche d'Armstrong, aimablement transmise par ce dernier.

Tout ceci montre suffisamment que nous n'apportons nullement la démonstration tentée du rôle de ce virus chez notre malade.

Mais le problème ne saurait pas se limiter à ce seul virus, et d'autres mériteraient sans doute d'être discutés.

Signalons, en particulier, que THEILER (1) a isolé, dans son élevage de souris, un autre virus spontané, certainement différent du précédent et déterminant, non une méningite, mais une encéphalomyélite. Ce dernier virus n'a jamais été retrouvé à Londres, chez les souris servant à la fabrication du vaccin ; ces souris avaient fait l'objet, à intervalles répétés, d'examens histologiques systématiques et des inoculations de leurs cerveaux avaient été pratiquées à d'autres souris. S'il ne faut pas incriminer ce virus à propos de notre cas, peut-être son rôle éventuel pourrait-il être soulevé chez le malade décédé au Val-de-Grâce en 1935, et dont LHERMITE et FRIBOURG-BLANC (2) viennent de rapporter les très curieuses lésions encéphalo-myélitiques, à la séance du 6 février 1936 de la Société de Neurologie de Paris.

Rappelons qu'à un point de vue différent, ADVIER (3) avait émis une crainte analogue à la nôtre, en écrivant : « Il n'est pas possible, par contre, de prévenir la septicémie et l'envahissement du névraxe par les microbes intestinaux, dont la sortie est parfois provoquée par le traumatisme que détermine l'injection intra-cranienne.

La fréquence relative de cette dernière éventualité permet de craindre que le virus neurotrope de la souris blanche n'ait pu être partout conservé intact. »

*
* *

Quel que soit notre refus à conclure dans le cas de notre malade, il nous a semblé nécessaire de faire connaître tous les détails concernant ce cas de méningite observé par nous, comme ceux concernant nos recherches complémentaires et même nos hésitations. Maintes lacunes peuvent nous être reprochées, mais le rôle d'un virus spontané de la souris nous apparaît une hypothèse de travail légitime. A côté d'une possibilité d'explication d'une telle méningite, elle fournit, en tous cas, la certitude d'un danger, pour toute vaccination faite à partir de cerveaux non stérilisés de souris. La souris nous apparaît de plus en plus comme un animal dangereux. On pourrait parfaitement envisager de s'adresser à un autre animal réceptif au virus amaril, au cobaye par exemple,

(1) THEILER. Spontaneous encephalomyelitis of mice. A new virus disease. *Science*, 1934, LXXX, n° 2066, p. 122.

(2) LHERMITTE et FRIBOURG-BLANC. Encéphalo-myélite consécutive à la vaccination anti-amarile. *Revue Neurologique*, 1936, I, n° 2.

(3) ADVIER. Etude expérimentale de la fièvre jaune. *Annales de Médecine et de Pharmacie coloniales* 1934, XXXII, n° 4, pp 441-472.

comme l'a fait M. Mathis (1) pour le singe. Mais tout danger ne serait sans doute pas exclus. Aussi comprendra-t-on la préférence que nous donnons actuellement à l'emploi d'un vaccin, comme celui de W. Lloyd, préparé à partir de cultures de tissus. Ajoutons que la substitution de l'embryon de poulet à l'embryon de souris, dans les cultures de tissus, permet d'éliminer toutes les possibilités de contamination dont la souris adulte peut être le point de départ.

Discussion.

M. Lépine. — J'ai suivi avec beaucoup d'intérêt l'importante communication que nous venons d'entendre, et je désirerais à ce propos poser à M. Mollaret les deux questions suivantes :

Premièrement, les souris qui ont été inoculées avec le sang de la malade, et qui, ayant présenté des phénomènes morbides, ont survécu, de même que les souris de passage dans le même cas, ont-elles été éprouvées ultérieurement avec le virus amaril ?

Deuxièmement, les souris dont le cerveau avait été utilisé pour la préparation du vaccin incriminé provenaient-elles de l'élevage de l'Institut Pasteur ?

Je puis signaler ici qu'au cours d'expériences encore inédites, pratiquées précisément depuis le mois d'octobre, ayant inoculé par voie intracérébrale à des souris de l'Institut Pasteur un matériel dont la virulence n'a pas pu être prouvée par ailleurs, par deux fois j'ai rencontré un virus déterminant chez la souris des lésions de méningite corticale et de choroïdite absolument superposables dans leur aspect histologique aux préparations qui viennent de nous être projetées. La suite des recherches nous a montré que le matériel injecté n'était probablement pas en cause, et que, selon toute vraisemblance, un virus très voisin de celui de Hindle peut parasiter nos souris d'élevage.

De tels faits comportent des conséquences pratiques du genre de celles envisagées par M. Mollaret dans sa communication, et constituent en outre une sérieuse cause de troubles et d'erreurs au cours de l'expérimentation sur la souris.

M. Mollaret. — La quasi-totalité des souris inoculées avec le sang de la malade et éprouvées secondairement par une injection intracérébrale de virus amaril, sont mortes d'encéphalite amarile typique. D'autre part, les souris qui servirent à la préparation du vaccin n° 26, n'appartenaient pas à l'élevage de l'Institut Pasteur ; le vaccin avait été préparé à Londres et avec des souris d'Angleterre.

(1) M. Mathis. Vaccination anti-amarile du singe à l'aide de virus vivant provenant du cobaye mort de la maladie expérimentale. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1934, XXVII, pp. 505-510.

BIOPSIES CUTANÉES ET HISTO-DIAGNOSTIC DE LA LÈPRE

Par G. LEFROU et J. QUÉRANGAL des ESSARTS

Tous les médecins chargés du dépistage des lépreux en milieu endémique savent combien il est souvent difficile de mettre en évidence le bacille de Hansen.

Dans une récente communication (1), nous avons montré d'après notre propre expérience, la valeur réciproque de l'examen des frottis faits avec le mucus nasal et de ceux faits avec un fragment cutané provenant d'une biopsie. Par ces deux méthodes, les résultats positifs n'atteignent encore que 40 o/o.

Ayant l'occasion de pratiquer des biopsies, nous nous sommes demandés, s'il ne serait pas possible d'augmenter les pourcentages positifs en recherchant les bacilles de Hansen dans les préparations histologiques.

D'abord quelques remarques au sujet des techniques anatomo-pathologiques simplifiées que nous avons suivies.

Pour l'opération proprement dite de biopsie faite avec un bistouri bien affûté, nous renvoyons à la communication déjà citée en insistant sur l'inutilité de l'anesthésie locale puisque les lésions lépreuses sont par essence anesthésiques. Comme le fragment prélevé doit servir à faire des coupes histologiques, il ne faut pas hésiter à enlever franchement un petit fragment de peau dans toute son épaisseur et non une parcelle d'épiderme, le fragment doit au moins avoir le volume d'un grain de blé.

La désinfection cutanée doit être faite simplement à l'alcool et non à la teinture d'iode, car cette dernière altère l'épiderme et peut gêner l'interprétation des lésions.

Après la confection des frottis, le fragment cutané est simplement placé dans un tube à hémolyse rempli du liquide fixateur. Nous avons toujours utilisé le liquide Bouin facile à préparer et pouvant servir dans tous les cas. Vu les dimensions réduites des pièces, le tube employé suffit largement à assurer le volume voulu du fixateur. Avec le Bouin, la fixation est assez rapide ; suivant les circonstances, on a laissé le fragment de 1 à 8 jours (une réaction assez bonne peut être même obtenue en 6 heures).

Comme les biopsies étaient prélevées à la Guadeloupe et que les coupes histologiques étaient faites à Brest, il fallait conserver les pièces au moins un mois.

Pour cela le liquide de Bouin du tube à hémolyse était changé et remplacé par de l'alcool à 90° deux à trois fois en 48 heures. Ensuite, l'al-

(1) La valeur de l'examen du mucus nasal et les biopsies cutanées comme procédés de diagnostic bactérioscopique de la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, déc. 1935.

cool à 90° était remplacé par de l'alcool à 70°, dans lequel les biopsies étaient conservées.

Le tube bouché et paraffiné était alors expédié. Les coupes histologiques faites par les méthodes ordinaires ont été excellentes avec des biopsies datant bien parfois de deux mois et il est certain que dans l'alcool à 70° les biopsies peuvent se conserver plus longtemps. *La méthode employée est donc d'un usage pratique, puisqu'elle permet de tirer parti de biopsies faites bien loin d'un laboratoire histologique.*

Sur 175 biopsies de lésions lépreuses, les simples frottis ont décelé 44 fois des bacilles de Hansen.

Les coupes histologiques ont permis d'augmenter ce nombre de 6. Sur ces 6 cas, 5 fois il s'agissait de malades présentant de simples macules achromiques et une fois un malade atteint de forme papuleuse. *Les bacilles de Hansen qui n'avaient pas été décelés sur les frottis se sont trouvés excessivement rares dans les coupes.* Aussi, comme nous le verrons, le diagnostic étiologique n'a été surtout affirmé que parce qu'à côté des très rares bacilles, il y avait dans ces cas des lésions histologiques typiques.

Par contre, une fois la recherche dans les coupes a été en défaut, alors que les frottis décelaient des Hansen, et il ne s'agissait pas de faute de prélèvement, car l'examen histologique montrait des nodules du type « lèpre ».

Pour bien montrer, comment se posait le diagnostic bactérioscopique des malades en question, nous croyons intéressant de rapporter leurs observations.

Observation 50. — Léont... Homme, 29 ans.

Présente au niveau de la joue gauche deux taches hypochromiques à bords serpigineux, l'une grande comme deux pièces de 5 francs, l'autre comme une pièce de 5 francs. Seraient venues il y a un an, taches complètement anesthésiques.

Mucus nasal négatif. Biopsie négative. Vernes 0.

Examen histologique. — Irrégularité de l'épiderme avec hyperplasie des couches épithéliales, dans le derme nombreuses plages cellulaires d'aspect clair centrées par des vaisseaux, formées de cellules épithélioïdes et lymphocytiques, quelques-unes contiennent des cellules géantes.

Rares Hansen.

Observation 73. — August... Femme, 42 ans.

Disséminées sur tout le visage, une dizaine de petites taches achromiques de la grandeur d'une pièce de 0 fr. 50 à 1 franc. Taches identiques sur les membres supérieurs et inférieurs.

Toutes ces taches sont anesthésiques et l'éruption aurait débuté il y a un an.

Mucus nasal négatif. Biopsie négative.

Cette femme disparaît de la consultation et se représente seulement cinq mois plus tard en pleine poussée congestive, les macules étant devenues des papules plus ou moins étendues.

Mucus nasal négatif. Biopsie négative. Vernes 72.

Examen histologique. — Lésions du type léprome. Sous l'épiderme, vastes nodules cellulaires se disposant autour des branches vasculaires du derme, comprenant des cellules épithélioïdes et de nombreuses cellules géantes multinucléées. Epiderme atrophié et à plat.

Très rares Hansen.

Observation 126. — Elect... Garçon, 6 ans.

Présente au niveau de la face externe du biceps gauche, une petite tache achromique à bords peu nets, de la grandeur d'une pièce de 2 francs. Serait venue il y a quatre mois. Trouble net de la sensibilité avec surtout biopsie complètement indolore.

Mucus nasal négatif. Biopsie négative Vernes o.

Examen histologique. — Epiderme irrégulier dyskératose, basale dépigmentée. Dans le derme, nodules typiques périvasculaires formes de cellules épithélioïdes.

Aspect histologique caractéristique de la lèpre cutanée.

Présence de rares Hansen.

Observation 164. — Far ... 11 ans

Présente à la pommette gauche, une tache achromique à bords irréguliers de la grandeur d'une pièce de 5 francs. Aurait débuté il y a 5 ans. Hypoesthésie très nette au niveau de la tache.

Mucus nasal négatif Biopsie négative. Vernes o.

Examen histologique. — Epiderme atrophié. Basale en partie dépigmentée. Dans le derme, assez nombreux nodules clairs du type épithélioïde s'orientant autour des vaisseaux. Dans certains nodules, on trouve des cellules géantes multinucléées et parfois de grands plasmodes avec de nombreux noyaux.

Très rares bacilles de Hansen.

Observation 197. — Demosth... Homme, 23 ans.

Présente au visage une demi-douzaine de macules achromiques de la grandeur d'une pièce de 5 francs. A l'avant-bras et à la cuisse droite, quelques macules identiques, au niveau de la face antéro-externe de la jambe droite, grand placard d'épiderme sec et craquelé.

Toutes ces taches sont nettement anesthésiques et il existe en plus une zone d'insensibilité engainant les mains, les avant-bras et les pieds. Les taches des membres seraient venues il y a deux ans, celles du visage il y a seulement un mois.

Mucus nasal négatif. Biopsie négative. Vernes 32.

Examen histologique. — Epiderme atrophié. Petits nodules scléreux périvasculaires ; au milieu des fibres conjonctives constituant ces formations on trouve des lymphocytes et des plasmocytes.

Bacilles de Hansen.

Observation 198. — Bal... Femme, 48 ans.

A la face postérieure de l'avant-bras droit, taches hypochromiques grandeur deux fois cinq francs, à bords indécis, nerf cubital normal. Tache complètement anesthésique. Serait venue il y a deux ans. Une autre tache hypochromique et hypersthésique couvrant la face dorsale du pied droit est venue seulement il y a un mois.

Mucus nasal négatif. Biopsie négative. Vernes o.

Examen histologique. — Epiderme assez épais avec hyperkératose. Dans le derme, quelques petits nodules clairs périvasculaires comprenant des lymphocytes, des plasmocytes et quelques cellules épithélioïdes.

Présence de Hansen.

Observation 54. — Az... Homme, 18 ans.

Il y a cinq mois, l'attention a été attirée par une poussée de boutons au visage. Actuellement, toute la face est couverte de petites papules de la grandeur d'une lentille à une pièce de 0 fr. 50.

Lésions anesthésiques. Pas d'autre élément éruptif sur le corps.

Mucus nasal négatif. *Biopsie : assez nombreux Hansen.* Vernes 0.

Dix mois après, à la suite d'une grippe avec épistaxis, le mucus nasal devient positif.

Examen histologique. — Epiderme à plat, hypoplasie, cellules de Malpighi en dégénérescence vacuolaire. Dans le derme nombreux nodules clairs, type granulomateux, affectant le polymorphisme cellulaire habituel dans la lèpre. Quelques cellules géantes.

Absence de Hansen.

De l'ensemble des biopsies exécutées ainsi, il apparaît d'une part que la technique des frottis à l'aide des fragments de la peau est excellente et, d'autre part, que *la recherche des bacilles de Hansen dans les coupes augmente légèrement le pourcentage positif de 3 o/o dans nos recherches.*

*
* *

L'étape bactérioscopique franchie, on s'est demandé alors s'il ne serait pas possible de déceler sur les coupes des lésions histologiques capables d'établir leur nature lépreuse.

Ces recherches ont fait l'objet de travaux (1) qui ont montré toute l'importance de l'examen histologique. Il nous semble intéressant d'en résumer les points essentiels.

Dans la lèpre tubéreuse, l'histo-diagnostic a peu d'intérêt, le bacille de Hansen est presque toujours mis directement en évidence, comme nous l'avons vu, par l'examen du mucus nasal ou des frottis de biopsie. Les coupes montrent alors l'aspect habituel du léprome classique avec très nombreux Bacilles de Hansen.

Dans la lèpre papuleuse (2), *la confirmation bactérioscopique est déjà plus difficile*, il faut compter plus sur les biopsies cutanées

(1) Quérangal des Essarts et G. Lefrou. Contribution à l'étude histologique des lésions maculo-anesthésiques de la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, avril 1934.

Note sur le diagnostic différentiel entre les nodules élémentaires lépreux et tuberculeux dans les lésions cutanées. *Bull. Soc. Path. Exot.*, octobre 1934.

Le problème de la lèpre tuberculoïde. *Bull. Soc. Path. Exot.*, avril 1935.

Les Sarcoïdes de la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, avril 1935.

(2) Le stade papuleux doit être différencié en effet du stade nodulaire, si l'on donne aux appellations « papules et nodules » le sens bien précis que ces éléments ont en dermatologie. La papule est une élevure plus ou moins saillante, de forme quelconque produite par des lésions du derme et de l'épiderme. Le nodule doit au contraire désigner une induration circonscrite de l'hypoderme de très petit volume.

que sur le mucus nasal. L'histo-diagnostic commence à prendre de l'importance. Sur 35 formes papuleuses, le bacille a été décelé 30 fois à l'examen direct des simples frottis de biopsies et 31 fois dans les coupes. En dehors de la présence de très rares bacilles de Hansen, on a trouvé à l'examen histologique des lésions granulomateuses du type « lépreux ».

Chez les quatre autres malades, l'aspect histologique était semblable à celui rencontré dans les formes maculeuses.

C'est dans les formes maculeuses à évolution cutanée ou nerveuse que l'histo-diagnostic acquiert toute sa valeur.

En effet, la plupart des malades de race colorée ne présentent à ce stade que des taches plus ou moins dépigmentées ou même hyperpigmentées tranchant plus ou moins nettement sur la teinte foncée des téguments.

En présence de telles macules, le diagnostic différentiel s'avère particulièrement difficile. Au point de vue clinique, il faut en effet penser *principalement* à la lèpre, aux épidermomycoses, à la syphilis, au lichen plan, au vitiligo (ou plus exactement aux taches dyschromiques essentielles des races colorées).

Chez de tels malades, l'examen du mucus nasal est presque toujours négatif et il faut alors recourir à la biopsie des lésions en cause. Si le bacille de Hansen est mis en évidence soit sur le frottis, soit comme nous l'avons vu sur les coupes, le diagnostic est fait. Malheureusement au stade maculeux, la présence du bacille de Hansen est peu fréquente. Sur 147 biopsies de lésions maculeuses, il n'en n'a été trouvé que 28 fois; 23 fois sur les frottis et 28 fois sur les coupes. Les résultats bactérioscopiques étant négatifs, le problème se pose alors d'interpréter l'aspect histologique en vue d'infirmer ou de confirmer le diagnostic clinique de lèpre.

Lorsqu'il s'agit de coupes de léprides typiques, on constate à un faible grossissement la présence de nodules clairs du type granulomateux disséminés dans le derme.

Ce sont ces nodules clairs qui constituent la signature de la lésion. En nombre variable et de différents volumes, ils affectent des formes arrondies, ovalaires, en étoiles ou en traînées linéaires et présentant un aspect bien particulier. D'abord, ils apparaissent clairs, car ils sont surtout constitués de grandes cellules du type épithélioïde séparées les unes des autres et disséminées dans une substance intermédiaire fibrillaire et vacuolaire. On n'y observe ni ordination cellulaire, ni phénomène de nécrose ou de caséification.

Leur localisation est remarquable, ils occupent le derme; ils restent séparés de la basale de l'épiderme par la couche superficielle du derme et n'atteignent jamais l'hypoderme. Ils affectent une prédilection marquée pour les plexus capillaires des glomérules sudo-

ripares qu'ils engainent dans une sorte de gangue à la fois granulomateuse et conjonctive ; souvent aussi, ils se disposent autour des follicules pileux. Au contraire, les glandes sébacées sont ordinairement respectées.

Le nodule est constamment vascularisé et dans chaque formation on trouve la section de un ou plusieurs capillaires intacts ou peu altérés.

L'étude cytologique du nodule montre une majorité d'éléments d'aspect épithélioïde à protoplasme mal limité acidophile et souvent vacuolaire ; leurs noyaux sont globuleux et clairs. Certaines de ces cellules sont plus volumineuses, à contour irrégulier et renferment deux à cinq petits noyaux.

Dans certains nodules, on rencontre aussi de grandes cellules géantes, vastes plasmodes arrondies ou ovalaires bordées par un épaississement protoplasmique ; au milieu du protoplasme de nombreux noyaux sont disséminés à la périphérie ou groupés au centre ; ces éléments peuvent affecter le type « Langhans » avec disposition nucléaire en couronne ou en fer à cheval.

La présence de lymphocytes, de quelques plasmocytes est habituelle, on y trouve aussi de rares fibroblastes, des cellules étoilées et pigmentées mais jamais de polynucléaires.

La substance intermédiaire qui forme le fond du nodule est fibrillaire et légèrement acidophile, elle est parsemée d'espaces clairs irréguliers qui correspondent les uns à des vacuoles, d'autres à des capillaires lymphatiques.

L'épiderme est aminci et atrophié, les lésions de dyskératose et de parakératose sont banales de constatations habituelles.

Dans la majorité des cas, la basale a perdu ses ondulations, elle paraît aplanie du fait de la disparition des papilles du derme et des crêtes interpapillaires, souvent la basale est complètement à plat ; parfois quelques saillies dermiques persistent irrégulières avec ou sans vaisseaux. *Il faut insister sur cet aspect particulier qui est rarement aussi marqué dans les affections cutanées* autres que la lèpre.

La disparition des formations nerveuses des papilles du derme pourrait expliquer, jusqu'à un certain point, l'anesthésie habituelle au niveau de ces taches.

Rarement l'épiderme est à réaction hyperplasique avec de grandes papilles irrégulières bien vascularisées.

Dans les taches achromiques, les granulations de mélanine, qui dans les races colorées bourrent les cellules génératrices, ont partiellement disparu, certaines cellules rameuses de Langerhans restent en général fortement pigmentées ; quelle que soit d'ailleurs l'achromie de la tache, la couche basilaire reste cependant pigmen-

tée dans son ensemble. *Ces lésions histologiques existent avec ou sans bacilles.* Lorsqu'ils se rencontrent, leur nombre est essentiellement variable, dans certaines pièces ils abondent, dans d'autres ils sont très rares, bien que les lésions soient absolument typiques.

C'est justement la constatation de ces bacilles de Hansen qui a permis de donner aux caractéristiques histologiques décrites leur signification.

Le plus souvent, les bacilles sont extra-cellulaires, disséminés dans les nodules et en dehors d'eux.

On les trouve dans le derme, mais parfois aussi dans les différentes assises épidermiques, la disposition en globi est rare.

Dans certains cas, l'aspect histologique tout en restant dans le cadre décrit rappelle davantage plus ou moins par sa structure le granulome tuberculeux, d'où l'appellation de tuberculoïdes donnée à ces lésions (1).

Dans d'autres cas, les granulomes épithélioïdes sont tellement bien limités en plages isolées au sein du tissu conjonctif dermique que l'aspect histologique devient alors celui des sarcoïdes (2).

Par ailleurs, entre ces types bien tranchés, il faut noter aussi toute une gamme de formes intermédiaires dont l'interprétation diagnostique devient difficile sinon impossible.

*
* *

Comme nous venons de le préciser, la réaction caractéristique du derme qui permet de penser à une étiologie Hansennienne est constituée par un granulome, mais caractéristique ne veut pas dire spécifique. La spécificité histologique n'est, en effet, plus admise (3) et l'histologie à elle seule, comme d'ailleurs dans beaucoup d'autres affections, est impuissante à affirmer d'une façon absolue un diagnostic étiologique.

La réaction granulomateuse n'est malheureusement pas particulière à la lèpre, d'autres affections, toutes d'ailleurs marquées par une évolution subaiguë ou chronique, peuvent provoquer de semblables réactions, c'est ainsi qu'elle peut se trouver dans certaines lésions dues à la tuberculose, à la syphilis, à la lymphogranulomatose, à certaines mycoses et dans la maladie dénommée sarcoïdes de Boeck.

Cette non spécificité étiologique de la réaction granulomateuse ne doit pas cependant, lorsqu'elle existe, en faire dénier la valeur

(1) Le problème de la lèpre tuberculoïde. *Bull. Soc. Path. Exot.*, août 1935.

(2) Les sarcoïdes de la lèpre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, juillet 1935.

(3) Gougerot, Nouvelles données sur la pathogénie des tuberculoses et tuberculides cutanées. Revue *La Médecine*, août 1935.

diagnostic. Ce n'est pas sans raison que tous les anatomo-pathologistes décrivent une telle lésion dans le groupe des inflammations dites morphologiquement spécifiques.

C'est d'abord une réaction qui se meut dans un cadre étiologique étroit, limitant d'emblée, au point de vue diagnostic, considérablement le champ d'investigation des dermatoses possibles, et cela d'autant plus que l'on opère dans un milieu endémique de lèpre. Ensuite, il ne s'agit pas de faire au laboratoire un diagnostic de lèpre sur le vu d'une simple préparation histologique; pour attribuer à l'aspect histologique particulier toute sa valeur, il est nécessaire de la confronter avec toutes les autres données cliniques, sérologiques et même bactérioscopiques que l'on peut recueillir.

Ainsi compris, l'histo-diagnostic apparaît dans le domaine si décevant des lèpres sans bacille ou des lèpres avec très rares éléments bacillaires comme une valeur indicatrice, comme un facteur de concordance, permettant d'affirmer la nature Hansennienne d'une lésion, même en l'absence du « bâtonnet rouge ».

C'est pourquoi, nous pensons que l'histo-diagnostic doit figurer au nombre des procédés à employer dans le dépistage précoce et rigoureux des lépreux. De la précocité du diagnostic et de son exactitude dépend en effet l'efficacité du traitement et de la prophylaxie.

LE PALUDISME A LA MARTINIQUE

Par E. MONTESTRUC

Dans ce bulletin, il y a trois ans, Marcel Leger (1) publiait « Quelques documents sur l'index plasmodial du paludisme à la Guadeloupe ».

L'auteur écrivait : « Ces chiffres (index plasmodiques) pousse-
« raient à faire admettre que la Guadeloupe est beaucoup plus
« paludéenne que la Martinique, l'île sœur des Antilles françaises.
« En 1919, E. Porry, sur nos conseils et avec l'aide de A. Lamou-
« reux, a dressé l'index plasmodial de la Martinique, d'après
« 1.188 frottis de sang prélevé à des écoliers martiniquais. Il a
« trouvé pour l'ensemble le pourcentage de 2,69 infectés ; nulle
« part, sauf à Tartane, il n'a relevé d'indice supérieur à 10.
« Mais il faut faire remarquer que les recherches de Porry ont
« été pratiquées en pleine saison sèche (février et mars) au moment

(1) M. Leger, *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1932, p. 211.

« où les fièvres sont rares. Elles donnent une idée de l'endémie « dans ce pays, tandis que nos recherches faites en fin d'hiver- « nage expriment la mesure de l'épidémie.

« D'autre part l'enquête de Porry date de 1919, il faudrait « reprendre actuellement la question à la Martinique ».

Avant même d'avoir pris connaissance du conseil de Marcel Leger, nous avions entrepris l'étude du paludisme à la Martinique. En effet, dès notre arrivée aux Antilles, nous avions été surpris de la différence d'importance que faisaient jouer à la malaria les médecins locaux. Pour les uns, le paludisme tenait une grande place dans la pathologie martiniquaise ; pour les autres, le paludisme n'existait pas. Il devenait dès lors intéressant de trancher la question.

Aussi bien était-il également intéressant de rechercher dans les ouvrages des vieux auteurs l'importance qu'avaient joué dans l'histoire de la colonie les manifestations paludéennes (1).

Dès le début de l'occupation française, le paludisme existait déjà à la Martinique. Dans son « Histoire générale des Antilles » dont l'impression fut terminée en 1666, le Révérend Père du Tertre écrit :

« Entre toutes les maladies, dont les habitans de nos isles sont « attaqués, il y en a qui sont communes avec celles de France « et d'autres qui sont propres et particulières à ces isles et aux « terres qui sont exposées à une mesme température de l'air. Les « fièvres intermitantes, les tierces, les doubles tierces et les quoti- « diennes attaquent pour l'ordinaire les nouveaux venus : si bien « qu'il semble que ce soit une espèce de tribut qu'il faut payer en « arrivant aux isles...

« ... Au commencement que ces Isles furent habitées, l'on impu- « tait la cause de ces fièvres au mauvais air que les terres nouvel- « lement défrichées ont coustume d'exhaler : mais depuis qu'elles « ont été découvertes, et que l'air y est devenu incomparablement « plus pur, tous les nouveaux venus n'ont pas laissé de payer ce « tribut comme auparavant : d'où vient que nos habitans sont « contrains de dire que c'est le changement de climat et de viure, « fort différens de ceux d'Europe, qui sont la cause de ce dévelop- « pement d'humeur ».

Dans son « Voyages aux Isles d'Amérique (Antilles), 1693-1705 », le Père Labat, dont la renommée est encore grande à la Martinique, parle aussi de la fièvre double tierce dont il fut lui-même

(1) Nous sommes profondément reconnaissant à M. le Docteur Domergue de la Trinité d'avoir mis à notre disposition sa riche bibliothèque dans laquelle nous avons puisé la plupart de nos renseignements.

atteint le troisième jour de novembre 1698, dans la région de Macouba.

Thibault de Chanvallon, dans un ouvrage contenant « Diverses observations sur la physique, l'histoire naturelle, l'agriculture, les mœurs et les usages de ces Isles, faites en 1751 et les années

suivantes » souligne également les « maladies d'automne dont « parle Hypocrate. Telles sont les fièvres tierces ou quartes, les « gonflements de rate, etc. »

Jusque-là, le paludisme n'est mentionné que par les chroniqueurs.

En 1834, Catel décrit les fièvres intermittentes de Saint-Pierre où, dit-il, elles sont moins fréquentes qu'ailleurs.

En 1847, la troisième édition du *Guide médical des Antilles et*

des régions inter-tropicales publié par M. G. Levacher, consacre un long chapitre aux fièvres intermittentes.

En 1869, les *Archives de Médecine Navale* publient la « chronologie des maladies de la ville de Saint-Pierre (Martinique) de l'année 1837 à l'année 1858 par Rufz de Lavison. Les fièvres intermittentes y sont très bien étudiées. L'auteur insiste en particulier sur le traitement spécifique par le sulfate de quinine : « si on tarde trop à l'administrer, on peut en avoir le regret et encourir une grande responsabilité ». Enfin, fait important, l'auteur nous renseigne sur les localités où les fièvres intermittentes sévissent avec le plus d'intensité.

« Il y a la à Martinique des localités où les fièvres sont plus com-
« munes qu'à Saint-Pierre. Tels sont les quartiers du Lamentin,
« du Robert, du François, de la Rivière-Pilote, de la Trinité, de
« Fort-de-France, etc., c'est-à-dire des quartiers dont le sol est
« fourni en grande partie par des terres d'alluvion et qui sont
« dans des conditions dites paludéennes ; là les fièvres à accès sont
« non seulement plus communes, mais elles se manifestent sous
« des types plus tranchés, à des époques plus régulières et pré-
« sentent les phénomènes particuliers aux fièvres intermittentes ;
« la fréquence des récidives et la cachexie de ces récidives finissant
« par déterminer : engorgement de la rate, l'anémie, hydropi-
« sie, etc., y sont beaucoup plus remarquables. Cette cachexie ne
« succède jamais aux fièvres de Saint-Pierre.

« C'est de ces quartiers que provenaient les fièvres véritablement
« intermittentes, à périodicité distincte que j'ai eu à observer à
« Saint-Pierre. Celles à type quotidien étaient les plus fréquentes,
« les tierces l'étaient beaucoup moins et les quartes rares. A peine
« ai-je noté quelques cas de fièvre de cette sorte dont l'origine
« pouvait, sans conteste, être rapportée à Saint-Pierre.

« L'expérience de la plupart de mes confrères était conforme à
« la mienne.

« ... Ces fièvres sont fréquentes dans le second semestre, c'est-
« à-dire dans la saison chaude et humide de l'hivernage. On peut
« considérer que le sol détrempé par les pluies et échauffé par le
« soleil se trouve dans les conditions paludéennes, et exhale le
« miasme ou principe fébrigène, surtout lorsque quelque séche-
« resse vient à activer ces exhalaisons.

« Ou bien les exhalaisons morbifiques viennent du golfe du
« Mexique, vaste marais où se déversent les grands fleuves du Mis-
« sissipi, voire même l'Orénoque, l'Amazone ; ou bien peut-être
« encore c'est la même influence que celle qui a été attribuée par
« quelques observateurs aux vents du sud et de l'ouest dans la
« production de la fièvre jaune aux Antilles ».

En 1881, Béranger Féraud publie dans son *Traité clinique des maladies des Européens aux Antilles* le tableau des variétés de paludisme à l'hôpital de Fort-de-France. Il y eut, de 1865 à 1868, 1.719 hospitalisés atteints de paludisme. Le maximum de fréquence du paludisme avait lieu durant le 1er semestre. Sur ces 1.719 atteintes, il y eut :

Fièvre simple	quotidienne	47,7 o/o	83,1 o/o
	tierce	9,5 o/o	
	quarte	0,1 o/o	
	indéterminée	25.8 o/o	
Fièvre grave	rémittente bilieuse et hématurique		1,8 o/o
Fièvre pernicieuse	algide	0,7 o/o	1,5 o/o
	comateuse	0,2 o/o	
	délirante	0,1 o/o	
	pneumonique	0,2 o/o	
	indéterminée	0,3 o/o	
Cachexie paludéenne			13,6 o/o

Plusieurs ouvrages ont consacré de longs chapitres au paludisme à la Martinique : tels sont : le *Traité des Maladies dans les pays chauds* de Dutrouleau (1868), le *Traité clinique des Maladies des pays chauds* de A. Corre (1887).

D'après Clarac, en 1902, le paludisme a causé à l'hôpital de Fort-de-France 30 o/o des décès et, en 1903, la morbidité paludéenne de la garnison a été de 76,3 o/o.

En somme, les études cliniques sont assez nombreuses, faciles à retrouver et elles avaient donné la preuve que les trois espèces de plasmodium existaient à la Martinique.

Les premières recherches hématologiques ne datent que de 1909-10. A cette date, Noc examina 42 frottis et trouva trois fois l'hématozoaire de Laveran.

En 1911 et 1912, Stevenel, examinant le sang des enfants fiévreux des écoles des agglomérations réputées palustres, trouva les résultats suivants :

	Examinés	Parasités			
		Vivax	*Præcox*	*Malariæ*	Total
La Trinité	26	—	3	2	5
Le Robert	37	5	5	—	10
Le Vauclin	9	—	—	—	—
Schœlcher	12	—	—	—	—
Le François	41	3	3	—	6
Les Anses-d'Arlets	30	—	—	—	—
Total	155	8	11	2	21

Au total, 155 examinés, 24 parasités, soit 15,4 o/o ; mais ces examens ne concernent que des enfants malades.

De même, Chatenay nous a dit avoir trouvé, en 1928, en collaboration avec Boyé, environ 50 o/o de porteurs d'hématozoaires chez une trentaine d'écoliers malades de la commune de la Rivière-Salée.

Nous avons effectué notre enquête non seulement sur des écoliers, mais aussi sur des adultes appartenant à toutes les classes de la société, sur des conscrits se présentant au Conseil de Révision, sur des personnes se rendant au laboratoire pour des analyses diverses et aussi chez les malades de toutes sortes se présentant dans les dispensaires (1). Nous avons tenu, en effet, à prélever du sang aux personnes de cette dernière catégorie, car si les examens de Stevenel ne portent que sur des malades, ceux de Lamoureux et Porry ne portent que sur des enfants apparemment sains. Nous avons en effet constaté dès le début de notre enquête que les enfants malades étaient absents de l'école au moment de notre passage. C'est cela, pensons-nous, qui donne aux résultats de Lamoureux et Porry un caractère de son entière vérité. C'est ainsi qu'au Lamentin et à la Rivière-Salée, qui sont des communes que nous avons trouvé, et de fort loin, les plus impaludées, ces deux auteurs n'ont trouvé, sur 241 examens pratiqués, que deux porteurs d'hématozoaires.

On peut regretter que dans notre étude l'index splénique n'ait pas été recherché davantage. Mais outre qu'une salle de classe se prête mal à un tel examen, beaucoup de lames nous ont été adressées directement par les médecins des communes intéressées. Cependant les sondages effectués ont montré que l'index splénique était extrêmement faible partout ailleurs qu'au Lamentin et à la Rivière-Salée.

Nos prélèvements ont été effectués surtout en hivernage et l'index qui en résulte peut être considéré comme l'index épidémique. Mais, dans la région du Lamentin et de la Rivière-Salée (Grand-Bourg et Petit-Bourg) où les index épidémiques sont assez élevés, les recherches poursuivies pendant la saison sèche ont montré que les porteurs d'hématozoaires étaient encore fort nombreux, alors que, dans les autres régions de l'île, nos coups de sonde ont été absolument négatifs :

(1) Nous remercions vivement les Docteurs Cognet et Vildrin du Lamentin, Pignol du François et Voustad de la Rivière-Salée pour toute l'aide qu'ils nous ont apportée.

Index plasmodique épidémique.

Communes de :	Nombre d'examens pratiqués	*Vivax*	*Malariæ*	*Præcox*	Total	Index plasmodique	Gamètes	Index gamétique	Index splénique
						o/o		o/o	o/o
Fort-de-France .	582	16	3	12	31	5,3	13	2,2	—
Le Lamentin	165	15	2	16	33	20	19	11,5	6
La Rivière-Salée.	79	1	—	11	12	16,4	5	6,2	5
Le François . .	72	—	—	2	2	2,7	—	—	—
Le Robert . .	136	—	—	3	3	2,3	1	0,7	—
Trinité-Tartane .	48	1	—	1	2	2,6	1	2,3	—
Les Trois-Ilets .	27	—	—	1	1	3,7	—	—	—
Le Saint-Esprit .	31	1	—	—	1	3,2	—	—	—
Les Anses-d'Arlets . . .	34	—	—	1	1	2,9	—	—	—
Ducos	32	1	—	—	1	3,3	—	—	—
Le Vauclin . .	100	—	—	—	—	—	—	—	—
Autres communes (1) . . .	240	1	—	1	2	—	—	—	—

(1) Les deux porteurs d'hématozoaires signalés sont l'un de la Rivière-Pilote, l'autre de Sainte-Anne.

Index plasmodique endémique de la région Lamentin-Rivière-Salée.

Communes de :	Nombre d'examens pratiqués	*Vivax*	*Malariæ*	*Præcox*	Total	Index plasmodique	Gamètes	Index gamétique
Le Lamentin	294	18	2	22	42	14,2 o/o	23	7,8 o/o
La Rivière-Salée . .	136	3	—	15	18	15,2 o/o	9	6,6 o/o

Au total, nous avons examiné 1.976 frottis de sang chez lesquels nous avons trouvé 104 fois l'hématozoaire de Laveran, soit 5,2 o/o.

Considérations épidémiologiques

Ces résultats ont d'abord pour effet de modifier très sensiblement la carte de l'endémie palustre à la Martinique établie par Lamoureux et E. Porry en 1919 (voir *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, séance du 11 juin 1919, page 302) et de la rapprocher de celle établie par Clarac en 1902.

La baie de Fort-de-France, au fond de laquelle se trouvent les agglomérations du Lamentin et de la Rivière-Salée est, de très loin, la région la plus impaludée. Il faut noter le peu de différence entre les index épidémiques et endémiques et ceci est expliqué par la persistance des marais qui entourent ces deux communes et qui constituent des gîtes permanents de larves d'anophèles. Mais il faut noter aussi que, d'une année à l'autre, l'importance de l'épidémie est très variable. Cette année-ci, en particulier, la vague épidémique de paludisme s'est montrée extrêmement sévère et, sur 66 demandes de recherche de l'hématozoaire par le service du Docteur Gognet au Lamentin pendant la première quinzaine de novembre, nous avons répondu positivement 39 fois (31 formes uniquement asexuées, une forme mixte, 3 formes uniquement sexuées) (1).

Partout ailleurs, au moment de la saison sèche, les porteurs d'hématozoaires sont l'exception.

Considérations cliniques

La virulence de la malaria est variable suivant les années. 1935 aura vu une virulence exaltée et le nombre des formes pernicieuses suivies de mort a été élevé à l'hôpital du Lamentin. Des renseignements que nous avons pu avoir, il semble résulter que ce sont les accès pernicieux algides qui sont les plus fréquents et les plus redoutables.

Mais, en général, on peut dire que le paludisme de la Martinique est un paludisme bénin. La bilieuse hémoglobinurique est inconnue ou, si elle existe, elle est excessivement rare. Clarac avait déjà noté dès 1900 l'absence de toute manifestation hémoglobinurique à la Martinique, alors que cette forme était très fréquente à la Guadeloupe. Les partisans de l'origine quininique de la bilieuse hémoglobinurique pourront tirer de cette absence d'affection à la Martinique un argument, car on ne prend pas de quinine dans la « perle des Antilles ».

Faune anophélienne

Jusqu'en 1934, aucune recherche sérieuse de la faune anophélienne n'avait été pratiquée à la Martinique.

Au mois de juillet 1934, le Professeur Georges Senevet d'Alger

(1) La poussée épidémique du quatrième trimestre 1935 a été aussi très nette dans les agglomérations des Trois Ilets et des Anses d'Arlets et, sur 29 examens demandés par le Docteur Voustad portant sur des malades de ces deux agglomérations, nous avons trouvé 16 fois l'hématozoaire, trois fois de la variété *vivax* et 16 fois de la variété *præcox*. On peut peut-être voir une corrélation entre le faible index spléno'que et le pourcentage élevé de porteurs de *plasmodium falciparum*.

venu aux Antilles pour y étudier les moustiques, n'a pu, faute de temps, dresser la carte exacte des gîtes anophéliens, mais des coups de sonde rapides ont pu montrer des larves d'anophèles en cinq points :

au Lamentin, très abondantes dans le canal ;

près des usines Lareinty, dans le vaste marécage qui s'étend entre ces usines et le Lamentin ;

dans une propriété entre la Trinité et Sainte-Marie ;

dans les environs de Sainte-Luce, près de l'usine des Trois Rivières ;

dans des infiltrations, près de la Rivière du Carbet.

Les larves des quatre premiers gîtes appartenaient à *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *tarsimaculata*. Celles trouvées au Carbet étaient des *Anopheles* (*Nyssorhynchus*) *argytarsis varallopha*.

Mais, le Professeur Senevet nous a dit pouvoir affirmer, d'après l'expérience qu'il a pu acquérir au cours de recherches antérieures, que les gîtes à anophèles sont beaucoup plus largement répandus dans l'île et que quelqu'un, qui y consacrerait quelque temps, pourrait en trouver partout dans la zone côtière (1 à 2 km. du bord de mer). Seules, peut-être, les régions montagneuses élevées du centre de l'île en sont exemptes.

La zone à anophèles dépasse donc largement la zone d'endémie palustre.

Paludisme des européens

Les Européens à la Martinique sont très peu atteints par le paludisme, ce qui s'explique par le fait que la presque totalité fait usage de la moustiquaire, que beaucoup prennent la quinine journalière et surtout par le fait que l'endémie palustre n'est pas très intense. Seuls, les gendarmes et leurs familles, habitant les régions endémiques, payent à la malaria un tribut assez lourd. Cependant, nous sommes très loin des pourcentages signalés par les auteurs des XVIII^e^ et XIX^e^ siècles et, plus près de nous, par Clarac.

Nous avons eu à examiner de très nombreux frottis provenant d'Européens et nous n'avons rencontré des résultats positifs que dans cinq cas : 3 provenaient de la zone impaludée, 2 cas concernaient des enfants de Fort-de-France, mais ayant de précédents séjours coloniaux en Afrique.

Le paludisme a Fort-de-France

582 frottis examinés, 31 parasités, soit 5,3 o/o, tels sont les chiffres concernant l'index plasmodique à Fort-de-France. Ces chiffres sembleraient montrer que le paludisme sévit avec une certaine

intensité dans le chef-lieu de la Martinique. Mais il faut noter qu'actuellement les moyens de transport sont si faciles et si rapides qu'il n'est pas impossible que les contaminations aient pu se produire ailleurs.

Cependant, nous avons eu plusieurs cas de paludisme autochtone à Fort-de-France, chez des personnes n'ayant jamais quitté la ville ou sa banlieue immédiate. Tous ces cas, sans exception aucune, concernent des habitants du quartier de la Dillon, montrant ainsi que toutes les rives de la baie de Fort-de-France sont touchées par l'endémie.

Conclusions

1° Le paludisme à la Martinique est surtout localisé aux localités situées dans la baie de Fort-de-France et aux localités situées sur la côte Est et Sud de l'île.

2° Dans la plaine du Lamentin, le paludisme sévit à l'état endémique, ce qui s'explique par l'existence de gîtes à larves d'anophèles permanents.

3° Le paludisme à la Martinique est relativement bénin.

4° Les métropolitains sont peu touchés par le paludisme et, à cet égard, la lecture des vieilles statistiques montre une régression très nette de la malaria.

5° Il serait relativement facile de supprimer l'endémie palustre à la Martinique, cette endémie étant localisée à la plaine du Lamentin dont l'assainissement s'impose.

VERS UNE POLICE SANITAIRE NOUVELLE L'ÉRADICATION DE LA DOURINE BASÉE SUR LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LE CONTROLE SÉROLOGIQUE

Par E. EYRAUD, H. VELU et G. ZOTTNER

Depuis de longues années le Laboratoire de Recherches du Service de l'Elevage du Maroc s'est orienté vers la recherche des moyens susceptibles de remplacer les inopérantes méthodes actuelles de prophylaxie de la Dourine. Les travaux poursuivis pendant plus de vingt ans lui ont permis de préciser quelques points relatifs au diagnostic, à la chimiothérapie, à la chimioprévention qui peuvent servir de base à une *prophylaxie nouvelle* (1) répondant à la con-

(1) H. Velu et G. Zottner. La prophylaxie de la dourine par chimioprévention et chimiothérapie sous contrôle sérologique. *Arch. de l'Inst. Past. d'Algérie*, t. XIII, n° 3, septembre 1935, pp. 339-368.

ception du Professeur Leclainche (1) appuyée « sur la recherche non seulement de l'assentiment des propriétaires d'animaux mais de leur collaboration consciente et dévouée ».

De toutes nos expériences, nous avons pu tirer des conclusions fort importantes (1).

En résumé, à la découverte de Ciuca, *nous avons ajouté un antigène alcoolique stable, réalisé la mise au point définitive de la chimioprévention par le naganol, et rendu possible l'adoption des mesures proposées par l'un de nous* (2) au Comité International des Epizooties pour une prophylaxie nouvelle de la dourine reposant sur :

1° La surveillance des étalons, en particulier des étalons rouleurs ainsi que des juments suspectes, par des examens sérologiques répétés.

2° La castration ou abatage de tous les sujets de faible valeur présentant une déviation positive.

3° Le traitement au novarsénobenzol des sujets ayant une certaine valeur, et utilisation pour la reproduction après constatation de la guérison par des examens sérologiques répétés.

4° La prévention de la maladie par des injections répétées de faibles doses de naganol (0,0035 par kg. tous les 15 jours).

L'application de cette prophylaxie nouvelle avait aussitôt été prescrite au Maroc, sous un contrôle très sévère.

La pratique allait-elle confirmer les résultats acquis au Laboratoire et sanctionner la valeur de la méthode préconisée ?

Un questionnaire détaillé a été adressé aux 23 Inspecteurs du Service de l'Elevage. Vingt réponses nous sont parvenues.

Nous les avons soit analysées et synthétisées, soit rapportées textuellement, au moins en partie, sans y rien ajouter, ni retrancher. Elles sont tout à la louange des praticiens qui ont réalisé, dans des conditions parfois fort difficiles, une observation attentive, approfondie, minutieuse.

Pour la commodité de l'exposition, nous envisagerons dans différents paragraphes les principales constatations auxquelles cette large expérimentation a donné lieu.

I. Injections préventives de naganol.

Rappelons tout d'abord, pour mémoire, *que la voie intraveineuse*, adoptée au début pour les injections préventives de naganol, a été abandonnée en 1935 en raison des réactions générales qu'elle

(1) Leclainche. *Bull. de l'Office Intern. des Epizooties*, t. VI, 1933, p. 173.
(2) Eyraud. *Bull. Office Intern. des Epizooties*, t. VIII, 1934, p. 414.

détermine et sur lesquelles de nombreux auteurs ont attiré l'attention ; congestion de l'appareil génito-urinaire pouvant aller jusqu'à la néphrite (Deyras). Congestion du pied pouvant simuler la fourbure, ou faire croire à une parésie spécifique ; parfois réactions de choc avec chute sur le sol, tremblements, sueurs profuses, dues vraisemblablement à des injections trop rapides ; frigidité enfin, plus ou moins accusée suivant les individus, mais généralement fugace chez le cheval (48 heures), plus durable chez le baudet (Grimpret).

La méthode sous-cutanée a immédiatement donné lieu à un certain nombre d'observations.

a) Réactions locales. — Le phénomène le plus saillant consécutif à l'injection consiste en une *réaction inflammatoire locale* signalée par tous les praticiens. Elle consiste en un *œdème* plus ou moins important, souvent volumineux, douloureux (Grimpret-Grossetti), constitué par un épanchement séro-sanguinolent, qui cède généralement à des applications d'eau chaude, mais peut parfois s'ouvrir comme un abcès en donnant issue à une sérosité louche, rougeâtre, aseptique. La fréquence de ces accidents est très variable. Alors qu'à Oujda on observe 5 abcès et œdèmes indurés sur 6 baudets étalons traités (Deille), à Oued-Zem on ne note qu'une seule réaction sur 13 étalons et 10 baudets (Petitdidier) ; alors qu'à Meknès on constate 8 réactions fugaces de 4 jours, et 2 durables de 15 jours sur 10 baudets importés (Girard), à Mechra bel Ksiri on n'enregistre sur 8 baudets catalans que 3 réactions locales graves dont 2 ayant nécessité une intervention (Lamire).

D'une manière générale *ces réactions sont, malgré tout, rares sauf à Fez par rapport au nombre des interventions* qui se répètent tous les quinze jours durant toute la durée de la période de monte.

b) Réactions générales. — Les réactions générales observées les années précédentes à la suite des injections intraveineuses ont presque régulièrement fait défaut. C'est ainsi qu'à Meknès les œdèmes des organes génitaux qui étaient de règle sur les baudets catalans les années précédentes, ont été extrêmement rares cette année (Girard). Il a été noté cependant *un œdème fugace des testicules* (Lamire, Chaulet), *une réaction fébrile* de quarante-huit heures avec anorexie (Miegeville), enfin la diminution (Deille, (Chaulet), ou même la suppression complète pendant quelques jours de l'ardeur génésique (Girard). *Cette frigidité* doit être rapportée très certainement au naganol. Elle a été observée, après les trois premières injections, sur un baudet très ardent, très apprécié

des indigènes pour cette raison, et qui a retrouvé son ardeur après l'interruption du traitement (Girard).

En dehors de l'œdème des testicules s'agit-il bien de réactions générales vraies? Ne se trouve-t-on pas, plutôt, en présence de phénomènes dus tout simplement à la douleur provoquée par l'injection ou la réaction locale consécutive (Grimpret).

c) Causes des réactions. — Plusieurs causes sont à retenir parmi lesquelles il faut signaler notamment la sensibilité individuelle, d'espèce ou de race, et le volume des injections.

La sensibilité très grande des baudets importés, catalans et poitevins, est évidente. Elle nous avait échappé car nous n'avions expérimenté que sur le cheval dont la très grande tolérance est manifeste. Les baudets indigènes présentent également, de l'avis unanime (sauf Chaulet), une résistance très marquée.

La sensibilité individuelle, elle aussi, n'est pas douteuse. Les précautions d'antisepsie qui président à l'injection sont les mêmes pour tous les sujets; quelques-uns seulement présentent des réactions.

Le volume de la masse d'injection joue cependant le rôle principal. Un seul praticien, est d'un avis diamétralement opposé (Chaulet).

Le seul vétérinaire qui, dès le début, sur nos recommandations, avait *fractionné les doses*, et injecté en 2 ou 3 points, a pu constater que les phénomènes œdémateux étaient moins intenses, et l'abcédation rare (Flament).

Il a suffi pour un autre de ramener à 50 cg. la dose injectée à de petits baudets indigènes et de faire la solution immédiatement avant l'emploi pour supprimer complètement les réactions (Henry).

Enfin, un troisième qui traitait des baudets importés d'un poids supérieur à 300 kg., leur injectait 20 cm^3 de solution au 1/20 d'un côté de l'encolure et le complément de l'autre côté. Il eut 5 abcès et 1 réaction grave du côté de l'injection massive; les injections complémentaires étaient bien mieux tolérées. Il eut l'idée de *ne pas dépasser 8 à 10 cm^3 par injection*. En faisant 3 ou 4 injections par animal, les accidents furent supprimés; il n'y eut plus que des œdèmes fugaces, malgré la répétition des interventions, 8 séries sur 7 animaux (Deille).

d) Inconvénients de la méthode sous-cutanée. — Beaucoup de praticiens estiment que la méthode n'offre *aucun inconvénient* malgré les abcès ou les réactions persistantes qui sont plutôt rares par rapport au nombre d'interventions. Il convient cependant de tenir compte de ces réactions, de *la douleur* qui entraîne une gêne certaine pour la saillie (Grimpret) et probablement une *appréhension*

de l'injection qui rend les animaux récalcitrants (Grossetti), *des œdèmes des testicules* (Lamire, Chaulet) et de la mollesse à la saillie ou de *la frigidité* (Deille, Girard, Chaulet).

e) Avantages de la méthode. — La méthode sous-cutanée offre par contre des avantages notoires. Du fait de la résorption plus lente du produit (Deyras), elle n'entraîne que très rarement les réactions congestives que provoquent les injections intraveineuses, réactions inquiétantes pour le propriétaire, gênantes pour les géniteurs qui ne peuvent plus effectuer la saillie.

Elle est d'un *emploi plus commode*, surtout avec les animaux indociles, et, de ce fait, elle permet d'étendre le traitement prophylactique aux régions éloignées, de le confier aux agents d'élevage (Girard) ou même à des aides indigènes qualifiés (Henry). Un seul praticien la trouve inapplicable (Chaulet).

f) Résultats pratiques. — Il est malaisé d'apprécier les résultats pratiques de la méthode étant donné l'impossibilité presque absolue de faire des expériences comparatives avec témoins. Néanmoins certaines observations peuvent être retenues. En voici quelques-unes :

C'est *à Camp Boulhaut* qu'ont été faites les *observations les plus probantes*. Aucun cas de dourine n'a été relevé durant le cours de la période des injections prophylactiques. Par contre en période libre, l'affection a été décelée deux fois : en décembre 1934, sur un baudet autorisé du Boucheron (déviation positive) et en décembre 1935 sur un baudet autorisé de Boulhaut. D'après ces dates, il semble que la contamination ait été réalisée durant la période d'interruption du traitement prophylactique (Miegeville).

Deux autres *observations ayant également une certaine valeur probante* ont été relevées à Taza et à Fez.

A Taza, en juillet 1935, un étalon barbe « Konache » de la station de Tahala est déclaré atteint de dourine, confirmée par le Laboratoire, à son retour au Dépôt de Remonte de Meknès. Cet étalon avait été régulièrement traité au naganol à titre préventif. Toutes les juments saillies par cet étalon ont été mises en observation. Elles sont restées indemnes (Grimpret, Chaulet).

Traité au novarsénobenzol l'étalon est actuellement guéri et la guérison a été vérifiée au Laboratoire par la déviation du complément. Il s'agit d'un animal qui s'est probablement contaminé à la fin de la saison de monte, ou, en mettant les choses au pire, qui s'est infecté au cours de la saison, malgré le naganol, mais qui, comme nos animaux d'expériences, a au moins été *blanchi par le traitement prophylactique*.

A Fez, lors d'une enquête en juin 1935, en faisant des sondages sur tous les baudets de la région, par prélèvement de sang et envoi au Laboratoire, 3 des baudets indigènes autorisés et *à peu près régulièrement traités au naganol* ont été par deux fois reconnus dourinés (ce qui a entraîné leur castration) (Bulletins d'examen n° 651-2 et 3 du 28-6-35 et n° 695-6 et 7 du 5-7-35).

Il nous a été assuré que ces baudets n'avaient point sailli les 2 juments dourinées, et depuis, les juments saillies par eux se portent très bien : sur ces femelles, des examens ont répondu négativement à l'épreuve du Laboratoire (CHAULET).

Les 3 baudets ont donc été *au moins blanchis par le traitement prophylactique au naganol.*

En ce qui concerne les baudets rouleurs, deux opinions extrêmes sur la valeur de la méthode ont été formulées qui méritent d'être rapportées.

La première est que la *prévention par le naganol est inopérante.* Soit par inertie ou négligence, les sujets traités ne viennent pas aux visites prévues, et leur nombre est insignifiant à côté de tous les géniteurs occasionnels (LARRE, CHAULET).

La seconde estime au contraire que la prophylaxie par le naganol, en dehors de sa valeur préventive qui semble démontrée, *présente le gros avantage* d'astreindre les propriétaires de baudets à des visites à date fixe : L'indigène qui consent à soumettre son animal à une série d'injections comprendrait mal qu'on l'astreigne à des déplacements successifs pour une visite sanitaire dont l'utilité lui échapperait (HENRY).

II. Injections curatives de novarsénobenzol.

a) RÉSULTATS OBTENUS. — Les observations relatives au traitement de la dourine par la méthode de Ciuca, sont beaucoup plus probantes, peut-être parce qu'elles sont plus faciles à faire.

Il suffit de rapporter quelques-unes d'entre elles, prises au hasard :

A Fez, depuis 1933 toutes les femelles reconnues atteintes au nombre de 19, non seulement cliniquement (et parfois à un degré intense) mais donnant une déviation positive au Laboratoire, ont été traitées sans un seul insuccès ; marquées au fer rouge, il n'a pu y avoir de substitution ; les 5 premières, traitées en 1933, vivent encore et ont reproduit ; des prélèvements faits deux ans après ont confirmé la guérison. L'une d'elles, ayant eu un produit d'un Etalon de la Station de Sefrou, a même été proposée au Stud-Book en septembre 1935 (elle était en parfait état). D'autres, malades de 1934 et même de 1935, sont guéries : elles sont surveillées et des prélèvements faits indiquent des déviations négatives, cependant que leur état général est excellent ; les symptômes cliniques ont entièrement disparu (CHAULET).

A Berkane, sur 27 animaux traités en 1934-1935 (juments, étalons), 19 cas de guérison ont été obtenus, 8 animaux sont morts ou ont été abattus. Tous les animaux traités avaient des symptômes cliniques très nets. Le diagnostic a été vérifié au Laboratoire par la déviation du complément pour 6 animaux sur 9 prélèvements effectués (Flament).

A Taza, les résultats ont été aussi concluants.

Le traitement de la dourine, même avec des symptômes de paralysie très accusés, nous a donné d'excellents résultats, à condition d'utiliser des doses suffisantes dès la première injection.

Sur une centaine de cas de dourine que nous avons observés depuis 3 ans, 19 animaux jeunes et d'une valeur au-dessus de la moyenne, ont subi le traitement de Ciuca. Pour chacun d'entre eux, le diagnostic de dourine a été confirmé par le Laboratoire.

Un cheval n'a présenté aucune amélioration à la suite du traitement. Le traitement par l'atoxyl ne fut pas plus heureux et l'animal a succombé.

16 animaux ont été guéris à la suite du traitement. Les symptômes de dourine ont disparu ; plusieurs envois de sang au Laboratoire ont donné des réactions de complément négatives. Tous les examens faits depuis sont restés négatifs

Un étalon connu et surveillé a été réservé aux juments ainsi traitées. L'animal n'a pas contracté la dourine et les juments ont mis bas normalement.

Une jument n'a pas été guérie mais seulement blanchie. Les symptômes de dourine ont disparu, puis sont réapparus. Les déviations de complément sont toujours restées positives. La jument a été saillie par l'étalon sus-mentionné ; le géniteur n'a pas contracté la dourine, mais la jument est restée stérile. Il faut ajouter qu'il s'agit d'une jument traitée par le novarsénobenzol à doses tout à fait insuffisantes ; lors de la réapparition des symptômes, le traitement de Ciuca fut répété, mais, par suite d'accoutumance, la bête fut seulement blanchie.

Un cheval indigène continua longtemps à donner des réactions positives qui disparurent plusieurs mois après le traitement.

Une seule réaction de choc fut observée.

Toutes ces opérations ont été contrôlées par le Laboratoire de Recherches (Grimpret).

b) Insuccès et inconvénients. — Il convient malgré tout d'enregistrer quelques notes discordantes.

Certains praticiens ont eu *des insuccès* après emploi de doses initiales probablement insuffisantes, et malgré la répétition du traitement. D'autres auraient voulu guérir des malades arrivés à l'ultime étape de la paraplégie, avec impossibilité de relever, pour vérifier l'activité du novarsénobenzol (Larre).

Il convient de ne pas demander à une méthode plus qu'elle ne peut donner, en particulier de ressusciter les morts.

Enfin les accidents de *périphlébite* dus à l'indocilité des malades ont été signalés comme condamnant la méthode (Deyras). Comme il ne s'agit pas de traitement en série, il semble que le praticien puisse prendre toutes les précautions voulues pour éviter ces fautes opératoires.

III. Valeur de la nouvelle méthode prophylactique.

1° Opinion des praticiens

Pour certains, le traitement préventif qui n'empêche pas les méfaits des baudets non approuvés et non traités est inutile : Il doit être supprimé (Chaulet).

Pour d'autres, ce traitement préventif ne doit pas être continué chez les baudets importés qui supportent mal les injections qu'elles soient sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses. Par contre, il y a tout intérêt à le poursuivre chez les baudets indigènes autorisés et les chevaux-étalons qui sont beaucoup plus tolérants (Grimpret).

Pour un troisième, la méthode chimioprophylactique ne peut modifier la législation actuelle sur la dourine, car le traitement préventif ne peut guère porter que sur un nombre restreint d'animaux. Cependant, elle est d'un précieux secours pour les géniteurs de choix soumis en tout temps à une étroite surveillance (Lamire).

Pour un autre encore, *il faut rayer l'abatage du code sanitaire.* Il a un effet déplorable en milieu indigène. Les gens se taisent; les autorités ne sont plus averties que lorsque l'épizootie déborde le cadre de la tribu qui se soumet de très mauvaise grâce aux recherches. J'ai dû, dit-il, insister plusieurs fois pour voir de faibles effectifs jamais au complet. Et ce ne sont pas les bêtes paraplégées qui sont dangereuses, — elles sont incapables de soutenir une saillie, — mais toutes les autres. L'autorité locale use sa force contre cette inertie des gens bien mal influencés par les abatages en série. Et la prophylaxie au lieu d'être rapidement efficace est longue, coûteuse et décourageante pour celui qui la dirige. Enfin, *il est inutile d'ajouter que l'abatage est un aveu d'impuissance.* Il vaut mieux faire un large emploi du novarsénobenzol, bien entendu, toujours sous le contrôle du Laboratoire, même si les résultats ne sont pas toujours favorables (Larre).

Il semble bien que ce soit la note juste puisque un dernier écrit : « Les succès dus au novarsénobenzol ont tellement frappé les indigènes qu'ils nous ont fait la surprise de nous amener des juments dourinées, même de loin, non pour nous signaler la maladie, mais pour les faire piquer » (Chaulet).

Et c'est bien là le but que doit viser la prophylaxie moderne.

2° Conclusions générales

Malgré quelques notes discordantes, facilement explicables, et quelques échecs, la pratique a largement confirmé les données expé-

rimentales. Il n'y a donc rien à changer aux règles prophylactiques proposées en 1934, au Comité International des Epizooties.

A la Police sanitaire tatillonne et parfois inopérante il est possible d'ajouter aujourd'hui une prophylaxie volontaire basée sur la collaboration consciente et dévouée des éleveurs, même indigènes. Il suffit pour cela :

1° d'éviter les réactions dues au naganol par une meilleure technique d'injection : doses fractionnées d'une solution récente, confiées au besoin à des aides indigènes ;

2° de mieux doser les traitements curatifs de novarsénobenzol à doses subtoxiques ;

3° d'avoir plus souvent recours au Laboratoire pour suivre la guérison des sujets traités.

RECHERCHES SUR LE VENIN ET L'ANAVENIN DE LA VIPÈRE DU GABON (*BITIS GABONICA*)

IMPORTANCE DE L'INTRODUCTION DE SON ANTIGÈNE DANS LA PRÉPARATION DU SÉRUM ANTIVENIMEUX POUR L'AFRIQUE ÉQUATORIALE

Par E. GRASSET et A. ZOUTENDYK

Une étude d'ensemble sur la toxicité et les propriétés antigéniques des principaux venins de Vipéridés et Colubridés de l'Afrique du Sud (1), ainsi que des espèces de serpents venimeux communes à l'Afrique Australe et Equatoriale, ont mis en évidence des faits inattendus concernant les relations ou différences antigéniques de certains venins appartenant à des espèces venimeuses de même groupe, ou zoologiquement différentes.

C'est ainsi que le sérum antivenimeux préparé au moyen de l'anavenin formolé de *Bitis arietans* neutralise à doses égales les venins de représentant du même genre, tels que *Bitis gaudalis* et *B. atropos*, voire même le venin de *Causus rhombeatus*, appartenant à un genre différent de Vipérides, alors qu'il n'exerce qu'une action minime à l'égard du venin de *Bitis gabonica*, ou Vipère du Gabon, ce dernier appartenant cependant au même genre zoologique que *B. arietans*.

Frappés par ces constatations, d'une importance pratique, en ce qui concerne l'action thérapeutique des sérums antivenimeux, nous avons entrepris des recherches détaillées sur ce venin.

Bitis gabonica, qui représente la plus grande Vipère Africaine (90 cm. à 1 m. 80) se rencontre d'après les informations fournies par A. Calmette (2), M. Phisalix (3), F. Fitzsimons (4), et

M. Angel (5) dans l'Afrique Equatoriale, depuis l'Afrique Occidentale française, la Côte d'Or, le Gabon, au Damaraland, Amatongaland, jusqu'au Mozambique et Zanzibar. Nous renvoyons aux ouvrages de ces mêmes auteurs pour la classification zoologique et l'étude anatomique de cette espèce ophidienne. Nous n'avons trouvé par contre aucune indication relative à l'étude expérimentale de son venin.

Le venin de *Bitis gabonica* que nous avons étudié provenait de spécimens adultes, capturés dans le Mozambique, et conservés et nourris en captivité depuis plus d'un an.

A l'état sec le venin de *B. gabonica* se présente sous forme de petites paillettes jaune-ambré, brillantes, semblables à celles du venin de *Bitis arietans*. Son contenu en protéine est de 9,66 o/o. Ce venin se redissout aisément dans de l'eau physiologique ou dans l'eau distillée; sa solution est légèrement louche, et laisse déposer un fin dépôt blanchâtre constitué de débris organiques, cellules épithéliales, etc.

L'étude de ses propriétés toxiques a été effectuée sur de nombreuses solutions de venin fraîchement préparées. Nous avons recherché la toxicité de ce venin comparativement chez les espèces animales suivantes : lapin, cobaye, souris, rat, poule, pigeon, et mouton. Dans la majorité de nos expériences, le venin a été introduit par la voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Doses mortelles de venin de Bitis Gabonica *chez différentes espèces animales comparées à celles de* Bitis Arietans, Bitis Atropos *et* Bitis Caudalis.

	Mode d'injection	*Bitis Gabonica*	*Bitis Arietans*	*Bitis Atropos*	*Bitis Caudalis*
Souris	Intraveineux	0,04 mg.	0,02 mg.		
	Sous-cutané	0,4 mg.	0,15 mg.	0,3 mg.	0,3 mg.
Rat	Sous-cutané	3 mg.	1,5 mg.	14 mg.	6 mg.
Cobaye 500 g.	Sous-cutané	75 mg.	50 mg.		
Lapin 1 500 g.	Intraveineux	3,2 mg.	1 mg.	5,25 mg.	1,25 mg.
Pigeon	Intraveineux	0,075 mg.	0,75 mg.	0,75 mg.	0,35 mg.
	Sous cutané	2,5 mg.	2 mg.		
Poule	Intraveineux	0,6 mg.	1,5 mg.		
	Sous-cutané		8 mg.		
Mouton	Sous-cutané	80 mg.	50 mg.		

Les chiffres indiqués dans le tableau ci-dessus proviennent d'expériences effectuées sur un grand nombre d'animaux et repré-

sentent des valeurs moyennes correspondant à la dose minima mortelle de venin en 12 à 24 heures.

Par mesure de comparaison nous avons indiqué parallèlement la toxicité relative selon nos expériences, pour diverses espèces de venins de vipères appartenant au même groupe, soit *Bitis arietans*, *Bitis atropos* et *Bitis caudalis*.

Les chiffres indiqués montrent que, dans l'ensemble, la toxicité du venin de *Bitis gabonica* est sensiblement inférieure à celle du *Bitis arietans*. Les symptômes d'envenimation produits par ce venin rappellent ceux produits par le venin *B. arietans*, mais le caractère des lésions diffère sensiblement. L'injection sous-cutanée de doses submortelles de venin de *B. gabonica* chez le lapin et le cobaye détermine dans l'heure suivante la formation d'un œdème hémorragique se transformant dans les 24 heures suivantes en une escarre de caractère nettement plus sec que celle produite par l'injection de venin de *B. arietans*. Cette différence est encore plus nettement mise en évidence si l'on recourt à l'injection intradermique de ces venins chez le cobaye, aux doses respectives de 1 mg., 0,1 et 0,01 mg. sous volume de 0,1 cm^3. Alors que l'œdème hémorragique produit par le venin de *B. arietans* donne lieu secondairement à une lésion nécrotique, sanieuse, humide, laissant échapper un liquide sanguinolent rosâtre, l'escarre hémorragique produite par le venin de *B. gabonica* se transforme dans les 24 heures en un placard nécrotique aboutissant en 48 heures à une croûte brun noirâtre, indurée, bien délimitée et se cicatrisant beaucoup plus rapidement. Ainsi que le montre le tableau ci-dessus, une disproportion beaucoup plus grande peut être notée entre les doses mortelles déterminées par l'injection intraveineuse et l'injection sous-cutanée de venin *B. gabonica*, qu'avec celui de *B. arietans*.

Ce fait semble devoir être attribué à l'activité particulière du pouvoir coagulant de *B. gabonica*, ainsi que le montrent des tests de coagulation effectués *in vitro* sur des sérums humains, hémophyliques et normaux, respectivement avec les venins de *B. gabonica* et *B. arietans*.

Ainsi, pour un sérum hémophylique dont le temps de coagulation *in vitro* est de 25 minutes, l'introduction de venin *B. gabonica* dans la proportion de 1/10.000 raccourcit le temps de coagulation à 5 à 6 minutes. La présence de 1/20.000 de ce venin suffit encore pour réduire le temps de coagulation de 25 à 12 minutes. Avec le venin *B. arietans*, introduit dans la proportion de 1/10.000 ce sang reste non-coagulé encore après une heure de contact. Un début de coagulation est observé après 55 minutes dans la solution au 1/100.000. Pour un autre sang hémophilique, coagulant en 32 minutes, l'addition de venin *B. gabonica* introduit dans la pro-

portion de 1/10.000 ramène le temps de coagulation à 11 minutes tandis qu'aucune coagulation n'est observée avec la même concentration de *B. arietans* après une heure de contact.

Dans le cas de sérum humain normal coagulant en 5 minutes, l'addition de 1/5.000 de venin *B. gabonica* réduit le temps de coagulation à 3 minutes, tandis qu'avec la même concentration de *B. arietans* on n'observe pas de coagulation après 1 heure. Une action retardatrice semblable du venin *B. arietans* au 1/10.000 sur les sérums hémophyliques *in vitro* a été également observée par B. Barnett et R. G. Macfarlane (6).

Des études actuellement en cours sur l'action comparée des venins *in vivo* et *in vitro*, nous ont également montré qu'en dehors du facteur concentration, le facteur dilution joue également un rôle important dans les conditions déterminant la coagulation du sang *in vivo*. Alors que l'injection intraveineuse de 10 mg. de venin *B. gabonica* sous volume de 1 à 2 cm³ produit la mort de l'animal souvent en quelques minutes, avec coagulation rapide et massive du sang, que l'on trouve en gros caillots dans le cœur qui continue encore à battre après arrêt des mouvements respiratoires, l'injection de la même quantité de ce venin, mais sous volume de 10 à 15 cm³, prolonge le temps de mort jusqu'à 15 à 20 minutes et s'accompagne d'un état d'incoagulabilité sanguine, fait bien connu avec certaines concentrations de divers venins de Vipérides.

Détoxication du venin de Bitis gabonica *par le formol et transformation en anavenin.*

Nous avons recherché si, en utilisant la technique que nous avons décrite pour la transformation du venin *B. arietans* et autres venins en anavenins (7), il était possible d'obtenir un antigène atoxique semblable pour le venin de *B. gabonica*.

Des solutions à 1 o/o de ce venin en eau physiologique, additionnées de différentes proportions de formol, furent abandonnées à l'étuve, et leur toxicité éprouvée toutes les semaines par injections intraveineuses chez des lapins.

Ces expériences nous montrèrent que les solutions de venin additionnées de 0,75 o/o de formol étaient rendues atoxiques après 5 à 6 semaines de séjour à l'étuve. Ce o/o de formol correspond à celui que nous considérons comme optimum pour la détoxication du venin de *B. arietans*. Des expériences semblables de détoxication furent également effectuées, en dissolvant le venin sec dans du bouillon Martin au lieu d'eau physiologique. L'introduction de ce complexe protéinique aspécifique a en effet l'avantage, comme nous l'avons montré, de favoriser considérablement la rapidité de détoxication

de divers venins, en particulier celui des Colubridés (8). La période d'incubation nécessaire à la détoxication du venin de *Bitis* ainsi traité ne fut que peu raccourcie, soit un mois au lieu de 5 à 6 semaines.

Les épreuves d'atoxicité effectuées sur des lapins montrèrent que ces animaux peuvent supporter impunément l'injection intraveineuse de 40 à 50 mg. de ce venin ainsi détoxiqué, quantité correspondant originalement, à plus de 10 doses minima mortelles de ce venin pour ces animaux.

Afin de rechercher le pouvoir antigénique de l'anavenin ainsi obtenu, des lapins furent soumis à 3 injections sous-cutanées, à 8 jours d'intervalle, respectivement de 30, 50, 70 mg. de ce produit. Eprouvés 10 à 15 jours après la dernière vaccination, ces lapins résistèrent à l'injection intraveineuse de 10 à 15 mg. de venin de *B. gabonica*, soit 3 à 5 doses mortelles de ce venin, tuant les lapins contrôlés en 10 à 17 minutes.

Relations antigéniques entre le venin de Bitis gabonica *et celui de* Bitis arietans. — *Essais d'immunisation croisée.*

Dans le but de déterminer les relations antigéniques entre les venins de *B. gabonica* et de celui de *B. arietans* nous avons effectué des expériences d'immunité croisée chez des lapins immunisés au moyen des anavenins respectifs. Des lapins vaccinés comme précédemment au moyen de 3 injections de 30, 50, 70 mg. d'*anabitis gabonica* furent éprouvés au moyen de venin *B. arietans* et résistèrent à l'injection intraveineuse de 8 à 10 mg. de ce venin, représentant 8 à 10 doses mortelles pour les contrôles. Par contre, les lapins soumis à 3 vaccinations de 30, 50 et 70 mg. d'anavenin de *B. arietans* et capables de résister à l'épreuve intraveineuse de 8 à 10 mg. de ce venin (8 à 10 doses mortelles), succombent à l'injection intraveineuse de 5 à 10 mgr. de venin *B. gabonica* (environ 2 à 3 doses mortelles) après un délai ne dépassant que de peu celui des témoins.

L'immunité engendrée par l'*anabitis gabonica* est donc capable de conférer également une protection élevée à l'égard du venin de *B. arietans*. Par contre l'immunité antivenimeuse conférée par l'*anabitis arietans*, bien que solide envers son propre venin, ne s'étend même pas à 2 doses mortelles à l'égard du venin de *B. gabonica* dont la toxicité est cependant moindre.

Essais de neutralisation de divers sérums antivenimeux à l'égard du venin de B. gabonica.

En présence de ces faits, il nous a paru intéressant tant au point de vue théorique que pratique, de rechercher dans quelle mesure

les divers sérums antivenimeux préparés spécifiquement à l'égard des venins des principales espèces de Vipères africaines étaient susceptibles de neutraliser le venin de *B. gabonica*.

Des essais de neutralisation effectués primitivement avec le sérum antivenimeux polyvalent et concentré (9) préparé par nous-mêmes, à l'Institut de Recherches Médicales de l'Afrique du Sud (10), étaient venus confirmer les faits observés au cours de nos expériences d'immunisation croisée chez le lapin, à savoir que ce sérum préparé en utilisant comme antigènes les anavenins de *B. arietans* et de *Naja-Flava*, n'exerce qu'une neutralisation de groupe minime à l'égard de venin de *B. gabonica*.

5 à 10 cm³ de sérum concentré sont nécessaires pour neutraliser *in vitro* (après une heure de contact) 1 dose mortelle en 2 heures pour le lapin (5 mg.), alors que 1 cm³ de ce même sérum neutralise 8 doses mortelles de venin de *B. arietans*, soit un pouvoir neutralisant 40 fois supérieur. Dans le cas de sérum concentré particulièrement actif 2 cm³ de sérum ont, tout au plus, neutralisé 1 dose mortelle de *B. gabonica*.

Des titrages semblables furent effectués avec le sérum antivenimeux type AO, de l'Institut Pasteur de Paris, spécifique contre les venins des serpents de l'Afrique occidentale et Afrique équatoriale. Ce sérum (n° 24178) a montré une neutralisation de même ordre, ou plutôt inférieure à celle observée avec notre propre sérum, 10 cm³ de sérum neutralisant 5 mg. de *B. gabonica*, alors que 5 cm³ ne parviennent pas à protéger le lapin contre cette même dose de venin.

De même, le sérum antivenimeux portant le nom de « Fitzsimons », préparé selon cet auteur contre la morsure des divers serpents venimeux africains n'a pas montré une neutralisation supérieure à celle des sérums précédents. 10 cm³ de ce sérum (n° 1834/22) neutralisent 5 mg. de *B. gabonica* ; 5 cm³ ne suffisent pas à empêcher la mort des lapins.

Nous avons de même recherché si le type antivenimeux, type AN, de l'Institut Pasteur, spécifique à l'égard des divers serpents africains (Vipéridés et Colubridés) exercerait peut-être une action neutralisante supérieure envers ce venin. Des essais répétés de neutralisation nous montrèrent qu'au contraire 10 cm³ de sérum (n° 24151) ne parviennent pas à neutraliser 5 mg. de *B. gabonica*. Mort des lapins en 12 à 17 heures.

Enfin, le sérum ER, de l'Institut Pasteur, spécifique vis-à-vis des venins des vipères d'Europe, soumis à des essais semblables, a montré des propriétés neutralisantes légèrement supérieures au sérum AN, mais à peu près semblables à celles du sérum AO. Survie des lapins correspondant aux mélanges contenant 10 cm³

de sérum et 5 mg. de venin ; mort en quelques heures de lapins pour les mélanges contenant 5 cm³ de sérum (n° 24150).

Un degré de neutralisation du même ordre fut observé avec un échantillon de sérum antivipéride (Europe) provenant de l'Institut sérothérapique de l'Etat Tchéchoslovaque à Prague.

Ainsi, aucun des sérums antivenimeux que nous avons examinés ne possède de propriétés neutralisantes envers le venin du *Bitis gabonica*, susceptibles d'exercer, en pratique, une action thérapeutique efficace envers la morsure de ce Vipéride.

Conclusions

1) L'étude des propriétés toxiques et antigéniques du venin de la vipère du Gabon (*Bitis gabonica*) montre que ce venin, bien que de toxicité relativement inférieure à celle du venin de *Bitis arietans*, diffère notablement de ce dernier, tout en appartenant d'une façon proche au même groupe zoologique.

2) En soumettant des solutions de 1 o/o de venin de *Bitis gabonica* à l'action combinée et ménagée du formol (0,75 o/o) et de la chaleur (37°) on obtient un anavenin capable d'engendrer chez les animaux de laboratoire une immunité antivenimeuse solide, s'exerçant tant envers ce venin qu'envers celui du *Bitis arietans*. Par contre, aucune protection n'est observée chez les animaux immunisés au moyen de l'anavenin de *Bitis arietans* à l'égard du venin de *Bitis gabonica*.

3) La recherche des propriétés neutralisantes de divers sérums antivenimeux spécifiques vis-à-vis des venins de Vipérides africains, en particulier de l'Afrique équatoriale, occidentale, et Afrique du Sud, ainsi qu'à l'égard des vipères d'Europe, n'a montré, chez tous les sérums examinés qu'une action neutralisante minime envers le venin de *Bitis gabonica*, et insuffisante pour assurer une action thérapeutique efficace contre la morsure de ce Vipéridé.

La constatation de ces faits suggère la nécessité d'introduire le venin de *Bitis gabonica*, ou plus aisément son anavenin, dans la préparation des sérums antivenimeux polyvalents destinés à l'Afrique équatoriale et les territoires sub-équatoriaux et tropicaux correspondant à la distribution géographique de ce Vipéride.

Institut de Recherches Médicales de l'Afrique du Sud, Johannesburg.

Bibliographie

1. E. Grasset, A. Zoutendyk et A. Schaafsma. — Studies on the toxic and antigenic properties of southern African snake venoms with special reference to the polyvalency of South African antivenene. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1935, vol. 28, p. 601.

E. Grasset et A. Zoutendyk. — A comparative investigation into the antigenic properties of detoxicated Indian and African venoms and the cross action exerted by the respective antivenenes. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1935, vol. 28, p. 391.

2. A. Calmette. — Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse (Paris, Masson et Cie), 1907, p. 78.

3. M. Physalix. — Animaux venimeux et venins (Paris, Masson et Cie), 1922, t. II, p. 277.

4. F. W. Fitzsimons. — The snakes of South Africa, their venom and the treatment of snake bite (Capetown, T. Maskew Miller), 1919, p. 218.

5. M. F. Angel. — Les serpents de l'Afrique occidentale française. *Bull. du Comité d'Etudes hist. et scient. de l'Afrique occident. française*, 1932, t. XV, p. 815.

6. B. Barnett et R. G. Macfarlane. — On the relative potency of certain snake venoms to coagulate hæmophylic blood. *Proc. Zool. Soc. London*, pub. n° 4, 1934.

7. E. Grasset et A. Zoutendyk. — Méthode rapide de préparation de sérums antivenimeux polyvalents, antivipéridés et Cobras, au moyen des anavenins formolés. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 1932, t. CXI, p. 432.

E. Grasset et A. Zoutendyk. — Sur la vitesse d'apparition de l'immunité et des anticorps antivenimeux Vipéridés et Cobras, chez les animaux vaccinés par les anavenins formolés. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 1455.

E. Grasset et A. Zoutendyk. — Sur la stabilité des anavenins. *Compt. rend. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 1403.

8. E. Grasset et A. Zoutendyk. — Detoxication of snake venoms and the application of the resulting antigens to rapid methods of antivenomous vaccination and serum production. *Brit. Jour. Exp. Path.*, 1933, vol. 14, p. 308.

9. E. Grasset. — Concentration of polyvalent African antivenom serum. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1932, vol. 26, p. 267.

10. E. Grasset. — Concentrated African antivenom serum : its preparation, standardization and use in the treatment of snake-bite. *South African Med. Jour.*, 1933, vol. 7, p. 35.

Liste des échanges

American Journal of Tropical Medicine.
Anales de la Facultad de Medicina (Lima).
Animal Health Research State, Townsville (Australie).
Annales d'Hygiène et de Médecine coloniales.
Annals of Tropical Medicine and Parasitology.
Annali d'Igiene.
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie.
Archives de Médecine et de Pharmacie navales.
Archiv für Schiffs und Tropenhygiene.
Archivio Italiano di Scienze Mediche coloniali.
Archivos de Hygiene e Pathologia exoticas (Lisbonne).
Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana.
Bibliotheek Dienst. der Volksgezondheid (Java).
Bulletin Agricole du Congo Belge.
Bulletin de la Société de médecine turque.
Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine.
The Calcutta Medical Journal.
Chief Quarantine Officer General, Brisbane (Australie).
Concilium Bibliographicum (Zurich).
Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie.
Indian Journal of Medical Research.
Inspection Générale de l'Agriculture, des Forêts et de l'Elevage (Hanoï).
Institut Français Ernest Denis (Prague).
Journal of Helminthology.
Journal of the Royal Army Medical Corps.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene.
Magasin de Parasitologie de l'Institut Zoologique de l'Académie des Sciences (Russie).
Malariologia.
Medical Journal of the Siamese red cross.
Medicina de Los Paises Calidos.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.

Pediatria.
The Philippine Journal of Science.
Publications du Gouvernement de la Nouvelle-Galles du Sud.
Revista del Instituto Bacteriologico (Buenos-Aires).
Revista de Veterinaria e Zootechnia (Rio de Janeiro).
Revista Zootecnica (Buenos-Aires).
Review of Applied Entomology.
Rivista di Malariologia.
Sociedad Rural Argentina (Buenos-Aires).
Société Internationale de Microbiologie (Milan).
Transactions of the Society of Tropical Medicine and Hygiene.
Tropical Diseases Bulletin.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL — IMPRIMERIE BARNÉOUD.